

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 8, número 1, 2021

En esta edición

Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad

Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de una consulta especializada

Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y COVID-19

Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo

Cáncer paratiroideo como causa de fractura y osteoporosis secundaria en el adulto mayor: reporte de caso y revisión de la literatura

Gota de difícil manejo

Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide

Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos

Paleopatología endocrinológica y urogenital en cinco obras de arte prehispánicas colombianas

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación



Una publicación de la
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

OZEMPIC®

semaglutida inyectable
SEMANAL



Conozca **EL EFECTO OZ**

y viva la experiencia
del **control en DM2**
más allá de la **HbA1c**.

EFICACIA

- Control glucémico superior^{2-10*}
- Pérdida de peso superior y sostenida^{2-10*}
- Beneficio cardiovascular^{11†}

PRACTICIDAD

de una inyección semanal¹

ACOMPañAMIENTO

integral con el programa de
pacientes Novocare

REDUCCIÓN DE RIESGO
CARDIOVASCULAR DE

26%

CUANDO SE AGREGA AL
ESTÁNDAR DE CUIDADO
VS. PLACEBO¹¹

**En pacientes con diabetes
mellitus tipo 2 con alto riesgo
CV Ozempic® redujo el riesgo
de eventos CV en 2 años^{11†}.**

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada. CV: Cardiovascular

*Resultados aplican a Ozempic® en estudios SUSTAIN que incluyeron placebo, sitagliptina, dulaglutida, exenatida ER, iGlargina U100, canagliflozina y liraglutida. P<0,0001 vs comparador. t= SUSTAIN 6; Ozempic® redujo el riesgo CV (muerte CV, infarto de miocardio (IM) no fatal y accidente cerebrovascular no fatal versus placebo en pacientes adultos con diabetes tipo 2 con alto riesgo CV tratado con estándar de cuidado en diabetes tipo 2 y riesgo CV.

1. OZEMPIC® información para prescribir. 2. SORLI C, HARASHIMA S-I, TSOUKAS GM, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE MONOTHERAPY VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 1): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTINATIONAL, MULTICENTRE PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(4):251-260. 3. AHREN B, MASMIQUEL L, KUMAR H, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY SITAGLIPTIN AS AN ADD-ON TO METFORMIN, THIAZOLIDINEDIONES, OR BOTH, IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 2): A 56-WEEK, DOUBLE-BLIND, PHASE 3A, RANDOMISED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(5):341-354. 4. AHMANN A, CAPEHORN M, CHARPENTIERG, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS EXENATIDE ER IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 3): A 56-WEEK, OPEN-LABEL, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. DIABETES CARE 2018;41:258-66. 5. ARODA VR, BAIN SC, CARIOU B, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY INSULIN GLARGINE AS ADD-ON TO METFORMIN (WITH OR WITHOUT SULFONYLUREAS) IN INSULIN-NAIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 4): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE, MULTINATIONAL, PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(5):355-366. 6. ROBBARD HW, LINGVAY I, REED J, ET AL. SEMAGLUTIDE ADDED TO BASAL INSULIN IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 5): A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. CLIN ENDOCRINOL METAB. 2018;103(6):2291-2301. 7. PRATLEY RE, ARODA VR, LINGVAY I, ET AL. SEMAGLUTIDE VERSUS DULAGLUTIDE ONCE WEEKLY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 7): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 3B TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2018;6:275-86. 8. ILDIKO LINGVAY, ANDREI-MIRCEA CATARIG, JUAN P FRIAS, HARISH KUMAR, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS DAILY CANAGLIFLOZIN AS ADD-ON TO METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 8): A DOUBLE-BLIND, PHASE 3B, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2019;7:834-44. 9. BERNARD ZINMAN, VAISHALI BHOSEKAR, ROBERT BUSCH, ET AL. SEMAGLUTIDE ONCE WEEKLY AS ADD-ON TO SGLT-2 INHIBITOR THERAPY IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 9): A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. DIABETES METAB. 2020;46(2):100-109.10. M.S. CAPEHORN A, A.-M. CATARIG B, J.K. FURBERG B, A. JANEZ C, H.C. PRICE D, S.TADAYON B ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE 1.0 MG VS ONCE-DAILY LIRAGLUTIDE 1.2 MG AS ADD-ON TO 1-3 ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 10). DIABETES METAB. 2020;46(2):100-109.11. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLIA A, ET AL. SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED 2016;375:1834-44.12. CASAGRANDE SS, FRADKIN JE, SAYDAH SH, RUST KF, COWIE CC THE PREVALENCE OF MEETING A1C, BLOOD PRESSURE, AND LDL GOALS AMONG PEOPLE WITH DIABETES, 1988- 2010. DIABETES CARE 2013;36(8):2271-2279.



Información para prescribir escaneando el código QR Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.
Información para prescribir el producto escaneando el código QR. Material revisado y aprobado por la Dirección
Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Nit: 900.557.875-3 - Calle 125 No. 19-24 Pisa 6.
Telefono +57 314 9990 - Derechos reservados 2021. CO21OZM00048.



Tabla de contenidos

Editorial

La dieta en el manejo de diabetes
Pablo Aschner 466

Artículos originales

STUDIA: An application to support carbohydrate counting by simulating glucose dynamics
Carlos E. Builes-Montaño, Laura Lema-Pérez, Luis E. Monsalve-Arango, Miguel A. Naranjo-Cano, Carlos M. Sierra Duque, José F. García-Tirado, Hernán Darío Alvarez Zapata 468

Características clínicas, hormonales, bioquímicas y prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres del Eje Cafetero, Colombia, 2016-2020
Franklin José Espitia De La Hoz 479

Identificación de variables antropométricas para la determinación del índice de masa grasa como herramienta diagnóstica en obesidad
Ricardo Rosero, Carlos González, Juan Polanco, Francisco Eraso-Checa 496

Effectiveness of IDegLira in Type-2 Diabetes Patients During the COVID-19 Pandemic: A Teleconsultation Follow-up
Gustavo Adolfo Parra Serrano, María Paula Torres Langhammer, Andrea Juliana Pinto Arias, Sergio Serrano Gómez 508

Revisiones sistemáticas

Consumo de azúcar y eventos cardiovasculares mayores: revisión sistemática
Sebastián Felipe Sierra Umaña, Andrés Garcés Arias, Sebastián Salinas Mendoza, Cristian Alejandro Castillo Rodríguez, Juan Pablo Álzate Granados 518

Artículos de revisión

El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2
Alejandro García-Gutiérrez, Juan David Gil-Osuna, Mariana Pimiento-Díaz, Juan Alejandro Viveros-Enríquez, Angélica María González Clavijo 534

Casos clínicos

Hipofisitis con imagen normal
Juanita González-Arango, Andrés Felipe García, Valentina Estupiñán-Vargas, Claudia Monsalve-Arango, Carolina Aguilar-Londoño, Natalia Aristizabal-Henao N, José Luis Torres-Grajales 554

Uso de dapagliflozina en pacientes con nefropatía por IgA: reporte de una serie de cinco casos
Jorge Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnedo, Juan Diego Montejo-Hernández, Geraldine Romero-Martínez, Shairine Romero-Martínez, Tomás Rodríguez-Yáñez 560

Página del residente

Entrenamiento exitoso en sistema híbrido avanzado de asa cerrada Mini Med™ 780G en adulto con diabetes tipo 1 con mal control metabólico, previamente tratado con sistema Mini Med™ 640G: caso clínico
Julio David Silva León, Ana María Gómez-Medina 570

Historia de la Endocrinología

David Marine, el patólogo que lideró la erradicación mundial del bocio endémico
Alfredo Jácome Roca 580

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Consenso sobre definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos
Henry Tovar-Cortes, William Rojas-García, Claudia Milena Gómez-Giraldo, Alin Abreu-Lomba, Alejandro Pinzón-Tovar, Luis Vicente Syro-Moreno, Rafael Castellanos-Bueno, Alejandro Román-González A, Alejandro Castellanos-Pinedo, Alex Valenzuela-Rincón 590

Política editorial 606

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Alejandro Román-González, MD. (Medellín, Colombia)
Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Eduardo Jiménez Canizales, MD. (Bogotá, Colombia)
Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)
Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)
Luz Ángela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)
William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité editorial y científico

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)
Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)
Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)
Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)
Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)
Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)
Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)
Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)
Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)
Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)
Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)
Fabian Pitoia MD., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

Junta Directiva 2021-2023

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)
Vicepresidente: Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)
Secretario: José Luis Torres Grajales, MD. (Medellín, Colombia)
Fiscal Médico: Alejandro Pinzón Tovar, MD. (Neiva, Colombia)
Presidente Capítulo Bolívar Grande: Alejandro Castellanos Pinedo, MD. (Montería, Colombia)
Presidente Capítulo Caribe: Carlos Cure Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)
Presidente Capítulo Central: Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)
Presidente Capítulo Eje Cafetero: Alejandro Marín Sánchez, MD. (Pereira, Colombia)
Presidente Capítulo Noroccidente: Claudia Monsalve Arango, MD. (Medellín, Colombia)
Presidente Capítulo Nororiental: Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)
Presidente Capítulo Suroccidente: Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)

Coordinación Editorial

Paula Alejandra Rodríguez Garnica
Correo-e: revista@endocrino.org.co

Natalia Andrea Arcila Murcia
Teléfono: (00571) 6420243 – 6420245
Página web: <http://revistaendocrino.org>

Manfred Acero Gómez
Dirección Editorial
Entrelibros
Correo-e: revendocrino.ace@entrelibros.co

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

Corrección de estilo: Entrelibros S.A.S
Diseño: Julián Arcila-Forero
Diagramación: Laura García Tovar
Entrelibros S.A.S

Editorial

La dieta en el manejo de diabetes

Pablo Aschner   1, 2, 3

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

³Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Aschner P. La dieta en el manejo de diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e773.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.4.773>

Recibido: 22/Septiembre/2022

Aceptado: 04/Noviembre/2022


Publicado: 15/Noviembre/2022

Desde la época del profesor Elliot Joslin, a comienzos del siglo pasado, se considera la dieta (junto con el ejercicio) como uno de los pilares en el manejo de la diabetes. Él observó una reducción del 20% de mortalidad con un programa de dieta y ejercicio en su propia serie de unos 1000 casos.

Actualmente, la palabra "dieta" ha adquirido una connotación negativa y se ha querido cambiar por otras como "régimen alimenticio", pero su interpretación clínica como restricción calórica sigue siendo la clave para el manejo inicial de la diabetes tipo 2 (DT2), como lo demostró el estudio Direct (1), el cual logró la remisión en 46% de los casos de DT2 al cabo del primer año y de 36% al final de dos años, mediante la prescripción inicial de una dieta de muy bajas calorías (~ 800 kcal/día). La remisión estuvo entre el 86% y el 70% en aquellos pacientes que perdieron ≥ 15 kg. Probablemente la falla en lograr que las personas con DT2 pierdan peso es una de las mayores formas de inercia terapéutica, conduciendo a un escalamiento innecesario de antidiabéticos

hasta el punto de ver personas todavía obesas aplicándose insulina.

Se calcula que más del 80% de las personas con DT2 debutan con algún grado de exceso de peso. En ese momento, su identificación mediante un índice de masa muscular (IMC) ≥ 27 kg/m² obliga a una intervención estructurada que debería incluir fármacos antiobesidad o preferiblemente de acción dual (también antidiabéticos). El exceso de grasa visceral (circunferencia de cintura ≥ 94 cm o ≥ 90 cm en hombres y mujeres, respectivamente) indica un alto grado de resistencia a la insulina y le da un sentido de urgencia a la intervención (por el riesgo cardiovascular que conlleva). Aunque el IMC no refleja con precisión la masa grasa, como lo sugieren los autores en el artículo incluido en este número (2), es suficiente para tomar decisiones clínicas. Un método como la bioimpedancia, con instrumentos debidamente calibrados, puede ser útil para evaluar cambios en la grasa corporal con diferentes intervenciones y para comprender mejor sus mecanismos de acción.

 **Correspondencia:** Pablo Aschner, Cra. 7 # 40-62, oficina de investigaciones, piso 2, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: pabloaschner@gmail.com

Dieta, estrictamente hablando, incluye también la composición de las comidas. En ese sentido, se han postulado numerosas dietas para controlar la DT2 como la baja en grasa, la baja/muy baja en carbohidratos, la vegetariana, la vegana y la DASH, pero la que ha demostrado además un impacto significativo sobre el riesgo cardiovascular (CV) es la mediterránea (3).

Mucho se ha discutido sobre el rol del consumo de azúcar en el control de la diabetes y la reducción del riesgo CV. Los autores de la revisión sistemática incluida en este número encontraron justamente que el tema de consumo de azúcar y riesgo CV es controversial (4), en parte se puede deber a la dificultad de evaluar intervenciones nutricionales, pero también puede tener relación con el hecho de que hay variables de confusión como el incremento del peso y el mal control de la diabetes que se asocian con un mayor consumo de azúcar y un mayor riesgo CV. Sin embargo, reducir carbohidratos con alto índice glucémico, azúcares añadidos y bebidas azucaradas, como proponen los autores, es una recomendación saludable.

La diabetes tipo 1 (DT1), a diferencia de la DT2, se manifiesta cuando hay destrucción (generalmente autoinmune) de las células beta de los islotes del páncreas, que son la fuente de insulina endógena. Por lo tanto, el tratamiento consiste básicamente en la administración de insulina exógena para cubrir las necesidades, tanto en el periodo de ayuno como en el periodo prandial; la persona con DT1 debe entrenarse para "pensar como un páncreas" y, entre otras cosas, calcular la dosis del análogo de insulina rápida que debe aplicarse para cubrir los requerimientos de cada comida y especialmente de su contenido de carbohidratos. Para ello, debe aprender lo que se conoce como "conteo de carbohidratos", un proceso que requiere bastante tiempo y dedicación por parte de un nutricionista con entrenamiento especial y del propio paciente y su familia. A pesar de ello, una de las principales causas de inercia en insulino terapia en DT1 es la falla en la titulación de la insulina preprandial, por ello, toda iniciativa que facilite o refuerce el conteo de carbohidratos, como la aplicación para









simular la glucosa posprandial que han diseñado los autores del artículo incluido en este número (5), es una importante contribución para resolver este problema.

Referencias

- [1] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:344-55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
- [2] Rosero R, González C, Polanco J, Eraso-Checa F. Identificación de variables antropométricas para la determinación del índice de masa grasa como herramienta diagnóstica en obesidad. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(4):e769. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.769>
- [3] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, *et al.* Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- [4] Sierra Umaña SF, Garcés Arias A, Salinas Mendoza S, Castillo Rodríguez CA, Álzate Granados JP. Consumo de azúcar y eventos cardiovasculares mayores: revisión sistemática. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(4):e681. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.681>
- [5] Builes-Montaño CE, Lema-Pérez L, Monsalve-Arango LE, Naranjo-Cano MA, Sierra Duque CM, García-Tirado JF, *et al.* STUDIA: An application to support carbohydrate counting by simulating glucose dynamics. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(4):e770. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.770>

Artículo original

STUDIA: An application to support carbohydrate counting by simulating glucose dynamics

Carlos E. Builes-Montaño  ^{1,2}, Laura Lema-Pérez ³, Luis E. Monsalve-Arango ⁴,
Miguel A. Naranjo-Cano ⁴, Carlos M. Sierra Duque ⁴, José F. García-Tirado ⁵,
Hernán Darío Alvarez Zapata ⁶

¹Internal Medicine Department, Endocrinology and Metabolism Section, School of Medicine, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Internal Medicine Department, Endocrinology Section, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³Department of Engineering Cybernetics, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway

⁴School of Engineering, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁵Center for Diabetes Technology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

⁶Facultad de Minas, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia

How to cite: Builes-Montaño CE, Lema-Perez L, Monsalve-Arango LE, Naranjo-Cano MA, Sierra Duque CM, García-Tirado JF, Alvarez-Zapata HD. STUDIA: An application to support carbohydrate counting by simulating glucose dynamics. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e770. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.770>

Recibido: 07/June/2022

Aceptado: 19/July/2022

Publicado: 12/October/2022

Abstract

Background: Carbohydrate counting is often considered the ideal way to calculate meal-related insulin doses. Several ways to improve carbohydrate counting have been proposed.


Purpose: We propose that carbohydrate counting can be refined via simulation and, as such, we present a mobile application for the real-time simulation of postprandial glucose dynamics: STUDIA.

Methods: We used a phenomenological model of the gastrointestinal tract, coupled with the minimal glucose model to recreate postprandial glucose challenges in people with type 1 diabetes (T1DM). A requirements gathering process was implemented to define the application's functionalities and technical requirements. In addition, a person-based approach was used to characterize the users. Technological stacks were evaluated under the UX/UI criteria, learning curve, flexibility, and the possibility of executing mathematical models with a resolution of differential equations. We used data from one patient with T1DM to guide users in how to use the app. Continuous glucose monitor readings were used for comparison.

Results: STUDIA is a mobile app built on Android Studio® with a user interface and a web-based administrative module connected to AWS®. The app, allows glucose simulations for

Highlights:

- Advanced carbohydrate counting is an effective and safe way to calculate meal-related insulin doses, nevertheless it is a repetitive process perfected by trial and error.
- A dynamic simulation allows individuals to recreate various "what if?" scenarios in a safe environment that may increase patients' confidence in modifying their insulin dose or caloric intake.
- We developed STUDIA, an app that uses mathematical modeling to simulate four-hour postprandial period glucose changes in people with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

 **Corresponding author:** Carlos E. Builes Montaño, Cra. 25a #1a Sur 45, Torre Médica el Tesoro, Consultorio 2028, Medellín, Colombia. E-mail: esteban.builes@udea.edu.co

day-to-day carbohydrate counting refinement, and patient parameter modification based on previous glucose readings and data analysis for comparison and clinical research.

Conclusions: We present the first-of-a-kind postprandial simulation app based on a phenomenological model of the GI tract for patients with T1DM and its subsequent clinical research use. STUDIA will be tested in silico with data from multiple meals from patients with T1DM, and in a clinical trial.

Keywords: mathematical model, diabetes *mellitus*, mobile applications, computer simulation, carbohydrate counting.

STUDIA: una aplicación para apoyar el conteo de carbohidratos simulando la dinámica de la glucosa

Resumen

Contexto: El conteo de carbohidratos se ha considerado la forma ideal de calcular la insulina prandial, por ende se han propuesto varias formas de mejorarlo.

Objetivo: Proponemos refinar el conteo de carbohidratos utilizando una simulación, la cual se presenta en una aplicación móvil, STUDIA, que simula en tiempo real la glucosa postprandial.

Métodos: Utilizamos un fenomenológico del tracto gastrointestinal, acoplado al modelo mínimo para la glucosa postprandial en personas con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Las funciones y requisitos técnicos se definieron mediante un sistema de adquisición de requerimientos. Para la caracterización de usuarios, utilizamos una aproximación basada en el individuo. El ecosistema de datos se evaluó mediante el criterio UX/UI, la curva de aprendizaje, flexibilidad y la posibilidad de ejecutar modelos matemáticos. Utilizamos datos de un paciente con DM1 para ejemplificar el uso de la aplicación y los datos del monitoreo continuo de glucosa para comparación.

Resultados: STUDIA fue construida en Android Studio® con una interfaz de usuario y un módulo administrativo basado en la web conectado a AWS®. Permite simular la glucosa basado en el conteo de carbohidratos para su refinamiento. Se utilizan los parámetros del paciente y los datos históricos de la glucosa para el ajuste de la aplicación. Esta aplicación puede ser utilizada tanto por los pacientes para comparar diferentes escenarios al igual que en la investigación clínica.

Conclusiones: Presentamos la primera aplicación para simular la glucosa postprandial basada en un modelo fenomenológico del tracto gastrointestinal para pacientes con DM1. STUDIA se probará con datos históricos de pacientes y en un ensayo clínico.

Palabras clave: Modelo matemático, diabetes *mellitus*, aplicación móvil, simulación por computadora, conteo de carbohidratos.

Destacados

- El conteo de carbohidratos avanzado es una forma efectiva y segura de calcular la dosis de insulina prandial, pero es un proceso repetitivo que se refina mediante el ensayo y error.
- Una simulación dinámica de la glucosa, permite a las personas recrear múltiples escenarios de tipo ¿Qué tal si? En un ambiente seguro, que puede aumentar la confianza en los pacientes para hacer ajustes a su dosis de insulina o consumo de calorías.
- Desarrollamos STUDIA, una aplicación móvil que utiliza el modelado matemático para simular la glucosa postprandial en personas con diabetes *mellitus* tipo 1.

Introducción

Diabetes *mellitus* (DM) is one of the most common chronic conditions found in Colombia, which ranks second in the region (South America and the Caribbean – SACA) (1). Indeed, its prevalence in adults has been estimated at

8.4% (CI95% 6.0–11.3), which is equivalent to a little less than 3 million people affected in 2017. Chronic hyperglycemia has been linked to the development of microvascular (2, 3) and macrovascular complications (4, 5). Moreover, high blood glucose is related to acute forms of DM decompensation, diabetic ketoacidosis (DKA),

and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) (6). A treatment strategy based on stricter glucose control intended to reduce glycated hemoglobin (HbA1c) to values closer to those of a person without diabetes, has been proven to reduce mortality as well as the appearance of micro and macrovascular complications in people with type 1 DM (T1DM) (7, 8) and those with type 2 DM (T2DM) (9, 10).

Treatment has evolved over the last 20 years for people with T2DM. A better understanding of the disease and its mechanisms allowed for more treatment options and an individualized treatment strategy. However, for people with T1DM, the only currently available treatment is still insulin (11). In Colombia, insulin is among the most widely used therapies for adults with DM (12–14), possibly due to drug price regulation policies.

Most patients use insulin, based on their physicians' dose estimates empirically or on population approximations (15). Nevertheless, carbohydrate counting is the ideal way to calculate meal-related insulin doses. It allows greater flexibility in diet and could, in some people, reduce the burden of the disease (11, 16, 17).

The efficacy and safety of carbohydrate counting have recently been reported in a systematic review, in which carbohydrate counting was associated with a significant reduction in HbA1c in adults and children, standardized mean difference (SMD) -0.52% (95% CI -0.82 to -0.23). Advanced carbohydrate counting, but not the other forms of carbohydrate counting, significantly reduces the HbA1c, SMD -0.44% (CI95% -0.76 to -0.11), and is higher compared to standard nutritional education, SMD -0.51% (CI95% -0.83 to -0.19). As well, carbohydrate counting was not associated with an increased risk of hypoglycemia, blood lipid concentration, or weight changes. Besides, it seems to improve quality of life, specifically in the disease or its treatment domains, and despite being an iterative educational technique, its effectiveness is not affected by its use for up to two years (18).

Several strategies have been proposed to complement carbohydrate counting. For example, some consider not only the amount, but the type of carbohydrates that are consumed (19); others,

the macronutrients content of a meal such as fat and protein (20–22); and others, still simplify the estimation of the carbohydrate content in food (23).

We propose a different approach to complement carbohydrate counting. Carbohydrate counting is a repetitive heuristic process in which, through trial and error, individuals refine their ability to predict blood glucose behavior after a meal based on an estimate of the carbohydrates contained in that meal and the effect of specific insulin dose has on their body. A dynamic simulation will allow individuals to recreate various "what if?" scenarios where different situations, such as changes in the caloric content or the insulin dose, can be evaluated by an individual in a safe environment. Besides safety, the potential benefits in this specific situation include greater confidence in dealing with the present case, modifying insulin dose estimates, or modifying caloric intake.

In this paper, we present the development of STUDIA, a mobile app that allows individuals to simulate four-hour postprandial period glucose changes related to a specific meal and insulin dose based on carbohydrate counting and the user's current glycemic condition.

Methods

Glucose simulation

Using the phenomenological-based mathematical modeling technique, we developed a mathematical model of the role of the gastrointestinal tract in glucose metabolism (24). The model has three submodels: a stomach submodel, which simulates food transformation and rate-limiting for the passage of ingested food to the intestine (25); a second submodel of the small intestine, which computes the intestinal glucose absorption rate (26); and a third submodel of the liver, calculating the endogenous glucose production (EGP) and, regulation of glucose ingested from food (27). In addition, this model was coupled with the minimal glucose model, which has been extensively used to study the physiology of glucose metabolism (28). This coupling allows a simulation of the whole body and, includes the effect of exogenous insulin that people with T1DM must use.

Requirements engineering for the App

A requirements gathering process was carried out, in which the necessary and desired functionalities of the application were initially defined. Next, a person-based approach with potential users' profiles was created using expert knowledge, and this information was then used to identify non-functional requirements. Finally, the possible roles of patients and researchers in the application were defined, and based on these roles, the functionalities described were complemented, and the user stories organized.

Software architecture and design

Initially, the mobile application's most essential needs and functionalities were identified, and possible technological stacks that went hand in hand with the requirements were evaluated. Among those selected were Flutter®, React Native®, Kivy®, and Android studio®. Next, the advantages and disadvantages of using each were identified and evaluated under user experience (UX) /user interface (UI), learning curve, flexibility, and the possibility of executing mathematical models with a resolution of differential equations. This last criterion was the one with the most significant weight. Finally, the application's views, colors, and elements were also defined.

Stepper (Step by step) was used to create a mockup of the user inputs before the simulation. Next, a series of views were defined that accompanied the operation of the application, including the start view, historical preferences, and favorites.

The data from one patient with T1DM who used an insulin pump after a meal containing 50 grams of carbohydrates, 33.5 grams of protein, and 35.7 grams of fat, was used to generate simulations to show STUDIA results. In addition, continuous glucose monitor (CGM) readings were used for comparison. Finally, the accuracy of STUDIA was evaluated using the quadratic mean error.

Results

The chosen architecture for the mobile App was Android Studio® with support for Android® devices from 5.1 onwards, connected to AWS® for the connection with the databases and the analysis of the subsequent results. In addition, a custom Java method for solving differential equations was developed.

User interface

STUDIA's user interface consisted of four main features, a login, a previous data search and display, a new record, and a saving simulation feature. The login uses a custom-generated code to guarantee patient anonymity for ethical, legal, and clinical research purposes. In addition, STUDIA complies with Colombian law 1581 of 2012 on personal data protection. The login requires a password, which is only needed the first time the application is accessed. After successful login, the user has two options: review previously stored data or create a new record. For example, if the user chooses to check their historical data, a list of all the user's simulations listed by date and meal is displayed, as shown in Figure 1. In addition, a glucose graph for the specific stored data will be displayed by selecting one of the previous simulations, as shown in Figure 2.

If the user decides to add a new record, STUDIA will ask for the meal's current blood glucose concentration and estimated carbohydrate content. Then STUDIA will compute the insulin dose based on the individual insulin-sensitive factor and insulin to carbohydrate ratio and thus, simulate the glucose change related to that meal. Finally, the user may save the most satisfying simulation based on the actual insulin dose and meal content, as shown in Figure 3.



Figure 1. Patients' simulations recorded in STUDIA
Source: The authors

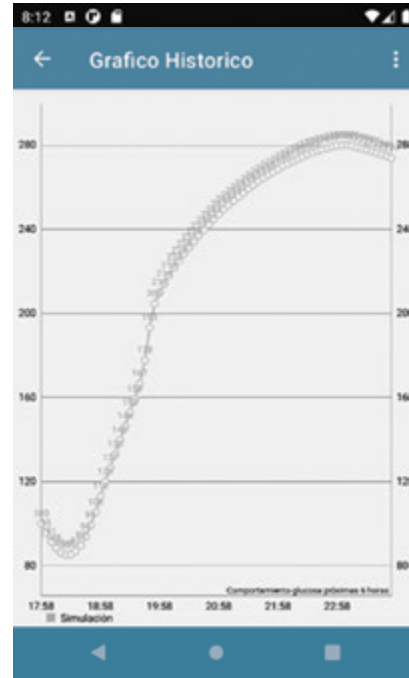


Figure 2. Glucose graph from saved data
Source: The authors



Figure 3. New register made for a meal in STUDIA
 Explanatory note: **Image A.** Input data module. **Image B.** Simulation made by STUDIA and saving feature
Source: The authors

Administrative interface

The administrative interface has three views where administrators can manage the simulation input variables for each patient and consult, filter, and download the simulation data. The interface is controlled by two roles: the general administrator who can add patients, and the

researcher who can view individual patients and stored simulation data. The Angular® frontend developer was used as it guarantees good role management, data protection, and interaction with users. The backend connects with the AWS® service, developed with Node js®. Figure 4 shows the administrative interface.



Figure 4. Administrative interface

Source: The authors

Simulation results

The simulation is generated as shown in Figure 3–B. The layout emulates readings traditionally obtained from a continuous glucose monitor, and we believe that this makes it easier for patients to understand. The patient can simulate several scenarios for the same meal and save these for future analysis. In addition, the patient can change the meal's insulin dose or carbohydrate content in

each simulation, allowing for different "what if" simulated situations.

Compared to data from CGM, the app can reproduce the postprandial glucose excursions very accurately. STUDIA estimates glucose change for the specified meal with a mean absolute error of 15.26 ± 18.97 mg/dL. The example of simulated glucose dynamics data is shown in Figure 5 .

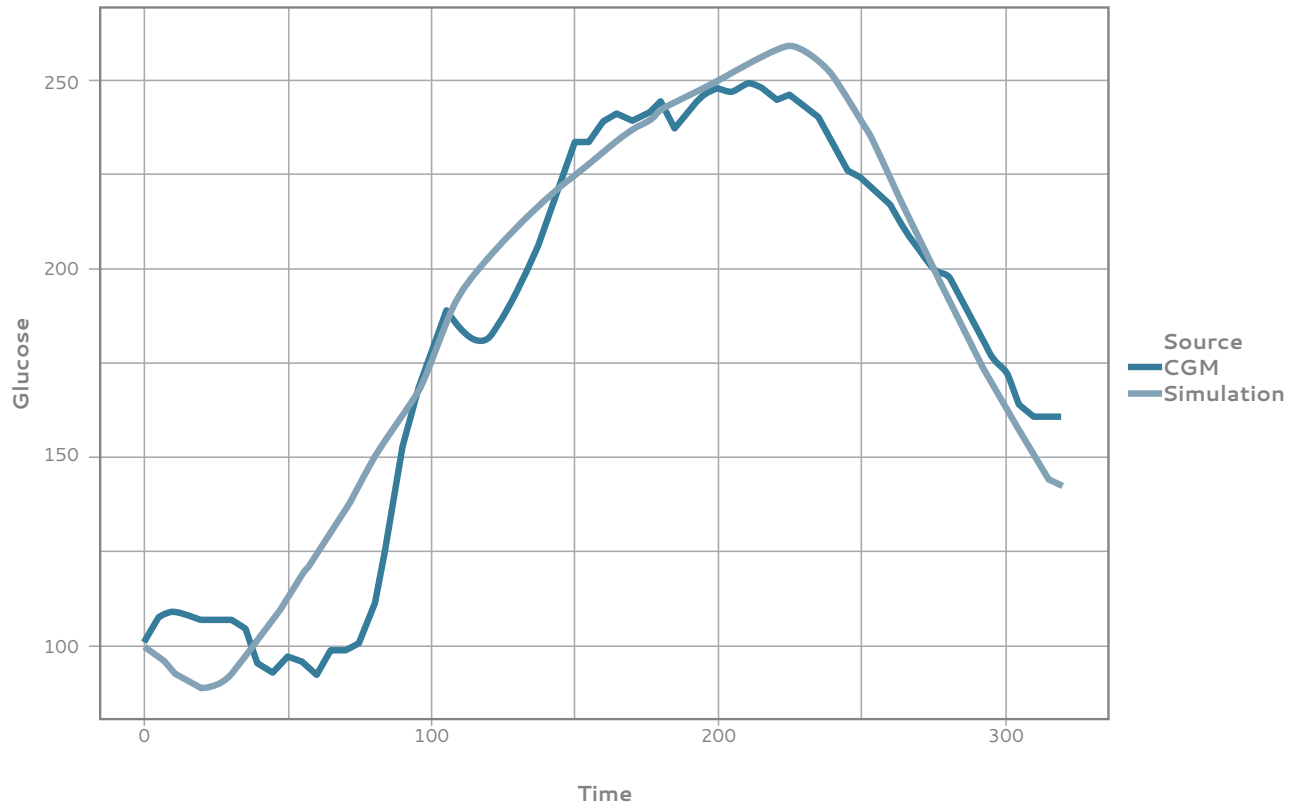


Figure 5. Comparison between CGM reading and simulation

Source: The authors

Discussion

Carbohydrate counting should be the preferred insulin dose estimation technique for patients with T1DM using prandial insulin. However, one of the concerns associated with this technique that could limit its effectiveness is the lack of precision in estimating the number of carbohydrates in a meal. An overestimation could lead to hypoglycemia and the need to eat or drink fast-acting carbohydrates, while an underestimation leads to lower insulin doses and the risk of hyperglycemia (29). The lack of precision could result from many factors such as the person's experience, the type of training they receive, the frequency with which they practice, and the kind of food they consume and how it is prepared (30). Also, other macronutrients like fat (31) and protein (32), which are not considered in traditional carbohydrate counting, can affect postprandial glucose.

Carbohydrate counting can be seen as a decision-making process, solving a problem detected in the desired situation requires one or more decisions to be made, which in turn requires knowledge transformation (33). Thus, successful counting will depend on individuals' ability to anticipate glucose change based on an estimate of a meal's carbohydrate content and insulin needs. But apart from retraining patients in carbohydrate counting, there are not many tools with which patients can safely refine their abilities.

As has been proven in different fields, such as administration and management, sports (34), military (35), emergency responders, and aviation, among others, decision-making processes can be refined using simulations. While the above scenarios are not like the one experienced by a patient calculating an insulin dose, refinement by repetition is. However, in DM, simulation has been limited but successful in improving physicians'

performance in treatment (36, 37) but has not been used by patients themselves.

STUDIA is a tool that can help patients refine their carbohydrate counting and provide a platform for clinical research. It also simulates glucose changes using some of the person's characteristics, meal content, and insulin dose as inputs. But for a dynamic simulation to make useful predictions, it must reliably recreate the phenomenon. In STUDIA, simulations are created using a mathematical model.

Diabetes mellitus has been a subject of interest to mathematical modelers for decades. Ajmera and collaborators (38) offer an excellent review of the models available until 2012 and propose a classification into categories according to the information they use for their construction. Clinical Models, structurally simple and usually containing only essential biological descriptions, are intended to emulate available clinical data. *Knowledge-Based or Physiological Models*, unlike the former, are primarily mechanistic or first principles they are designed to describe different biological phenomena related to glucose control, and they usually have a more significant amount of information based on physiological knowledge of the processes. These models could potentially be clinically valuable. Models can also be classified according to their purpose (39, 40). Some are used to evaluate diagnostic tests, and others, to construct controllers used in artificial pancreas systems. In addition, models can be used to predict the behavior of a condition, for example, diabetes mellitus and its complications, evaluate the pharmacological characteristics of drugs such as insulin, or describe the behavior of glucose in different organs or the whole body in hypothetical scenarios. Finally, some models predict the costs associated with treating diabetes. Based on this, Fietzen and collaborators propose that the models be classified either as *Metabolic and Measurement Models or Development Models* (40).

STUDIA would serve as a clinical application of a mechanistic or first-principle model to aid patients in treating diabetes. The only other approach similar to using simulation in such a matter, is a pilot study in which patients used a Web-Based Simulation Tool to generate personalized models of glucose

metabolism. Unfortunately, it did not significantly change the time in range. Nevertheless, the authors conclude that it could be used to empower people with T1DM (41). This paper exemplifies STUDIA with a single meal from one patient. Still, we plan to test STUDIA's capability to predict glucose excursions using data for multiple meals from patients with T1DM. We also intend to compare the continuous use of STUDIA during four weeks to traditional carbohydrate counting in a clinical trial with a prespecified change in time in range as the primary outcome (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05181917).

Conclusions

We present the first-of-a-kind glucose simulation app based on a phenomenological mathematical model for patients and clinical research use: STUDIA. Simulation may be used to improve carbohydrate counting in people with diabetes mellitus. Complex phenomenological models can have clinical applications. Future work will reveal whether simulation is more efficient than traditional carbohydrate counting in people with diabetes.

Financial support statement

The development of STUDIA was financed in part by a research grant from Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo – ACE.

Declaration of conflicts of interest

The authors certify that they have no affiliation nor are they involved with any organization or entity with any financial interest (such as fees, financial aid for education, shares, employment contracts, work as consultants, or any other type of interest) or non-financial interest (such as personal, professional relationships, affiliations, or beliefs) in the topic of interest or any material discussed in this manuscript. Carlos E. Builes-Montaño has received consulting or speaker fees from Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, and Boehringer Ingelheim. Jose Garcia-Tirado reports having received industry research support and royalties from Dexcom through his institution.

References

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwinet, N, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sept;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care.* 1995;18(2):258-68. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.2.258>
- [3] Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg R, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes care.* 1997;20(7):1162-7. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1162>
- [4] Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ (Clinical research ed).* 1998;316(7134):823-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7134.823>
- [5] Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke.* 1996;27(1):63-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.1.63>
- [6] Builes-Montaño CE, Chavarriaga A, Ballesteros L, Muñoz M, Medina S, Donado-Gomez JH, *et al.* Characteristics of hyperglycemic crises in an adult population in a teaching hospital in Colombia. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2018;17(2):143-8. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0353-7>
- [7] Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes care.* 2014;37(1):9-16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
- [8] The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):977-86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- [9] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- [10] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(15):1577-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- [11] Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care.* 2019;42(Suppl 1):S90-s102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- [12] Villegas Perras A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, *et al.* Controlling diabetes mellitus and its complications in Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;20(6):393-402. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006001100005>
- [13] Machado Alba JE, Moncada Escobar JC, Mesa Escobar G. Antidiabetic drugs prescription patterns among a group of patients in Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(2):124-31. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000700007>
- [14] Barengo NC, Camacho S, López PA, Camacho PA, García AA, Hincapié JA, *et al.* Patrones de prescripción de medicamentos para la diabetes mellitus tipo 2 en cinco departamentos de Colombia, en 2014. *Rev Facu Nal de Salud Pública.* 2018;36:58-65. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n2a08>

- [15] Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1095–101. <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1095>
- [16] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care.* 2013;36(11):3821–42. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042>
- [17] Souto DL, Zajdenverg L, Rodacki M, Rosado EL. Impact of advanced and basic carbohydrate counting methods on metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Nutrition.* 2014;30(3):286–90. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.010>
- [18] Builes-Montaño CE, Ortiz-Cano NA, Ramirez-Rincón A, Rojas-Henao NA. Efficacy and safety of carbohydrate counting versus other forms of dietary advice in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hum Nutr Diet.* 2022. <https://doi.org/10.1111/jhn.13017>
- [19] Bozzetto L, Giorgini M, Alderisio A, Costagliola L, Giacco A, Riccardi G, *et al.* Glycaemic load versus carbohydrate counting for insulin bolus calculation in patients with type 1 diabetes on insulin pump. *Acta Diabetol.* 2015;52(5):865–71. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0716-1>
- [20] Krebs JD, Parry Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(1):78–84. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.1.11>
- [21] Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *The American journal of clinical nutrition.* 1997;66(5):1264–76. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1264>
- [22] Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Steil G, Howard G, *et al.* Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes technology & therapeutics.* 2016;18(4):218–25. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0254>
- [23] Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. A Simplified Semiquantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes technology & therapeutics.* 2016;18(8):464–71. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0043>
- [24] Álvarez HD, Peña M. Modelamiento de Sistemas de Inferencia Borrosa Tipo Takagi-Sugeno. *Rev Avances en Sistemas Informática.* 2004;1(1):1–11.
- [25] Lema-Perez L, Garcia-Tirado J, Builes-Montano C, Alvarez H. Phenomenological-Based model of human stomach and its role in glucose metabolism. *J Theor Biol.* 2019;460:88–100. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.10.024>
- [26] Blandón LA, Gallego MSC, Patino SIO, Pérez LL. A Phenomenological-Based Model for the Small Intestine Role in Human Glucose Homeostasis. 2019 IEEE 4th Colombian Conference on Automatic Control (CCAC); 2019 15–18 Oct. 2019. <https://doi.org/10.1109/CCAC.2019.8920843>
- [27] Builes-Montaño CE, Lema-Perez L, Garcia-Tirado J, Alvarez H. Main glucose hepatic fluxes in healthy subjects predicted from a phenomenological-based model. *Comput Biol Med.* 2022;142:105232. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105232>
- [28] Garcia-Tirado J, Colmegna P, Corbett JP, Ozaslan B, Breton MD. In Silico Analysis of an Exercise-Safe Artificial Pancreas With Multistage Model Predictive Control and Insulin Safety System. *Journal of diabetes science*

- and technology. 2019;13(6):1054–64. <https://doi.org/10.1177/1932296819879084>
- [29] Meade LT, Rushton WE. Accuracy of Carbohydrate Counting in Adults. *Clin Diabetes*. 2016;34(3):142–7. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.3.142>
- [3] Kawamura T, Takamura C, Hirose M, Hashimoto T, Higashide T, Kashiwara Y, *et al.* The factors affecting on estimation of carbohydrate content of meals in carbohydrate counting. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(4):153–65. <https://doi.org/10.1297/cpe.24.153>
- [31] Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil G. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes care*. 2013;36(4):810–6. <https://doi.org/10.2337/dc12-0092>
- [32] Garcia-Lopez JM, Gonzalez-Rodriguez M, Pazos-Couselo M, Gude F, Prieto-Tenreiro A, Casanueva F.. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013;15(2):166–71. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0149>
- [33] Rizun N, Taranenko Y. Simulation models of human decision-making processes. *Management Dynamics in the Knowledge Economy*. 2014;2(2):241–64.
- [34] Pagé C, Bernier P-M, Trempe M. Using video simulations and virtual reality to improve decision-making skills in basketball. *Journal of sports sciences*. 2019;37(21):2403–10. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1638193>
- [35] Benjamin P, Koola P, Akella K, Graul M, Painter M. Using Simulation Based Training Methods for Improved Warfighter Decision Making. *International Conference on Augmented Cognition*; 2013: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39454-6_2
- [36] Larkin A, Hanley KL, Warters M, Littman G. Virtual Simulation Improves Clinical Decision-Making in Managing Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(Supplement 1):688–P. <https://doi.org/10.2337/db18-688-P>
- [37] Sperl-Hillen J, O'Connor P, Ekstrom H, Rush W, Asche S, Fernandes O, *et al.* Using Simulation Technology to Teach Diabetes Care Management Skills to Resident Physicians. *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(5):1243–54. <https://doi.org/10.1177/193229681300700514>
- [38] Ajmera I, Swat M, Laibe C, Le Novère N, Chelliah V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e54. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.30>
- [39] Lema-Perez L, Aguirre-Zapata E, Garcia-Tirado J. Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on Automatic Control (CCAC); 2015 14–16 Oct. 2015.
- [4] Fritzen K, Heinemann L, Schnell O. Modeling of Diabetes and Its Clinical Impact. *Journal of diabetes science and technology*. 2018;12(5):976–84. <https://doi.org/10.1177/1932296818785642>
- [41] Colmegna P, Bisio A, Mcfadden R, Wakeman CA, Oliveri RN, Breton M. 97-LB: Bringing Simulation Technologies to People with T1D: A Pilot Study. *Diabetes*. 2021;70(Supplement_1). <https://doi.org/10.2337/db21-97-LB>

Artículo original

Características clínicas, hormonales, bioquímicas y prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres del Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Franklin José Espitia De La Hoz  ¹

¹Clínica Sexológica, Armenia, Colombia

Cómo citar: Espitia–De La Hoz FJ. Características clínicas, hormonales, bioquímicas y prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres del Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e772. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.772>

Recibido: 01/Abril/2022

Aceptado: 10/Agosto/2022

Publicado: 17/Octubre/2022

Resumen

Contexto: el síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino heterogéneo que afecta a las mujeres en edad reproductiva; a menudo se asocia con ovarios agrandados y disfuncionales, niveles excesivos de andrógenos y resistencia a la insulina.

Objetivo: estimar la prevalencia, describir la frecuencia de los fenotipos y caracterizar los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en las mujeres del Eje Cafetero.

Metodología: estudio de corte transversal en 837 mujeres de 18 a 35 años. Se incluyeron mujeres que cumplían estrictamente los criterios establecidos por el consenso de Rotterdam para SOP en el momento de la atención, menarquia mínima de tres años antes de ser reclutadas y que no fuesen usuarias de anticonceptivos hormonales; en tres instituciones universitarias de referencia ubicadas en el Eje Cafetero de Colombia (Armenia, Pereira y Manizales), entre 2016 y 2020.

Las mujeres se sometieron a evaluaciones clínica, bioquímica sanguínea y a una ecografía pélvica transvaginal para ajustarse a los criterios del consenso de Rotterdam. Se utilizó una estadística descriptiva y el muestreo fue aleatorio simple.


Resultados: la edad media de las participantes fue de $32,46 \pm 5,19$ años. El grupo más representativo fueron las menores de 30 años y la prevalencia del SOP fue del 14,26%. El 56,39% correspondió al fenotipo "A", seguido del fenotipo "D" (18,75%). El 13,85% de las mujeres no presentaron ovarios poliquísticos en el estudio ecográfico y el 18,75% no reportó hiperandrogenismo.

Conclusiones: es alta la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en las mujeres del Eje Cafetero, con predominio del fenotipo "A", por lo que se requieren más esfuerzos y educación de los profesionales para lograr la estandarización de los criterios diagnósticos, con el propósito de establecer tanto la prevalencia como la caracterización fenotípica del SOP en toda Colombia.

Palabras clave: fenotipo, hiperandrogenismo, prevalencia, síndrome del ovario poliquístico.

Destacados

- El síndrome de ovario poliquístico es la patología endocrino-metabólica más prevalente en las mujeres.
- El fenotipo "A" (oligoanovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos) es la presentación más común del síndrome de ovario poliquístico.
- El acné, la piel grasosa/seborrea y las estrías son los marcadores cutáneos más frecuentes del síndrome de ovario poliquístico.
- El síndrome de ovario poliquístico conlleva un riesgo dos veces mayor de síndrome metabólico.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz, carrera 12 #0–75, Clínica del Café, consultorio 517, Armenia, Colombia. Correo-e: espitiafranklin@hotmail.com

Clinical, hormonal, biochemical characteristics and prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in women from the Coffee Region, Colombia, 2016–2020

Abstract

Background: Polycystic ovarian syndrome is a heterogeneous endocrine disorder that affects women of reproductive age; it is often associated with enlarged and dysfunctional ovaries, excessive androgen levels and insulin resistance.

Objective: to estimate the prevalence and describe the frequency of the phenotypes and characterize the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women from the Coffee Region.

Methodology: cross-sectional study, in 837 women aged 18 to 35 years. Women who strictly met the established Rotterdam consensus criteria for PCOS at the time of care, menarche of at least 3 years prior to enrollment, and non-users of hormonal contraceptives were included; in three reference university institutions located in the Coffee Region (Armenia, Pereira and Manizales), Colombia; between 2016 and 2020. The women underwent clinical evaluation, blood biochemistry, and transvaginal pelvic ultrasound to fit the Rotterdam consensus criteria. Descriptive statistics were used. Simple random sampling.

Results: the mean age of the participants was 32.46 ± 5.19 years. The most representative group were those under 30 years of age. The prevalence of PCOS was 14.26%. 56.39% corresponded to phenotype A, followed by phenotype D (18.75%). 13.85% of the women did not present polycystic ovaries in the ultrasound study, and 18.75% did not report hyperandrogenism.

Conclusions: the prevalence of polycystic ovary syndrome is high in women from the Coffee Growing Region, with a predominance of phenotype A. More efforts and education are required for professionals to achieve standardization of diagnostic criteria, in order to establish both the prevalence and the phenotypic characterization of PCOS throughout Colombia.

Keywords: Phenotype; Hyperandrogenism; Prevalence; Polycystic Ovary Syndrome.

Highlights

- Polycystic ovary syndrome is the most prevalent endocrine-metabolic pathology in women.
- The "A" phenotype (oligoanovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries) is the most common presentation of polycystic ovary syndrome.
- Acne, oily skin/seborrhea, and stretch marks are the most common skin markers of PCOS.
- Polycystic ovary syndrome carried a twofold increased risk of metabolic syndrome.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, como también se le conoce, es un heterogéneo trastorno endocrino-metabólico (1) que se caracteriza por la presencia de ovarios de morfología poliquística, oligoanovulación e hiperandrogenismo clínico o bioquímico, afectando gravemente la calidad de vida de la mujer que lo padece (1, 2).

De acuerdo con los criterios de Rotterdam (3), se han descrito cuatro fenotipos clínicos del SOP: fenotipo "A" (oligoanovulación + hiperandrogenismo o hiperandrogenemia + ovarios poliquísticos), fenotipo "B" (oligoanovulación + hiperandrogenismo o hiperandrogenemia), fenotipo "C" (hiperandrogenismo o hiperandrogenemia + ovarios poliquísticos) y fenotipo "D" (oligoanovulación + ovarios poliquísticos) (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos según los consensos y fenotipos clínicos del síndrome de ovario poliquístico

Criterios diagnósticos	NIH (1990)	ESHRE/ASRM (2003)	AE-PCOS (2006)	NIH (2012)
Hiperandrogenismo	+	+	+	+
Oligoanovulación	+	+	+	+
Ovarios poliquísticos	-	+	+	+
Fenotipos clínicos				
"A" (OA + HA + OP)	-	+	+	+
"B" (OA + HA)	+	+	+	+
"C" (HA + OP)	-	+	+	+
"D" (OA + OP)	-	+	-	+

Notas aclaratorias: HA (hiperandrogenismo o hiperandrogenemia), OA (oligoanovulación), OP (ovarios poliquísticos).

Fuente: elaboración propia.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, más de 116 millones de mujeres (3,4%) se ven afectadas por el SOP (4); sin embargo, los estudios internacionales (5) informan que la prevalencia del SOP oscila entre el 4 y el 10 % de las mujeres en edad reproductiva; convirtiéndolo en el trastorno endocrino más común en mujeres en edad reproductiva (3). En Colombia, en la población general joven (18 a 45 años), la prevalencia ha sido reportada entre el 4 y el 8 % (6).

En la fisiopatología del SOP ocurren una serie de alteraciones interrelacionadas entre sí, como son:

- Disfunción neuroendocrina (hipersecreción de la hormona luteinizante (LH) y una secreción normal o disminuida de la hormona foliculoestimulante (FSH)) (7, 8).
- Trastorno metabólico (resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con mayor secreción de andrógenos por el ovario y las suprarrenales (hiperandrogenismo bioquímico) (9, 10).

- Disfunción de la esteroidogénesis ovárica/suprarrenal (incremento de la actividad de la enzima citocromo P450c17, con aumento en la producción de andrógenos ováricos y adrenales) (11).
- Disfunción de la foliculogénesis ovárica (aumento de folículos preantrales y antrales pequeños con mayor reclutamiento folicular, además de detención del proceso de selección folicular y ausencia de ovulación, lo que favorece un incremento del pool de folículos en crecimiento productores de andrógenos) (12).

Las manifestaciones clínicas en el SOP suelen ser multivariadas y polimorfas, las que fluctúan su aparición de acuerdo con la edad de la mujer (3). Se destaca la presencia de alteraciones menstruales (75 a 85%) del tipo oligomenorrea, amenorrea primaria/secundaria o episodios de metrorragia e infertilidad; la obesidad del tipo androide ("forma de manzana": índice de cintura/cadera > 0,85) y

signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, seborrea/piel grasosa y alopecia androgénica con patrón masculino) suelen estar presentes hasta en dos tercios de las mujeres afectadas, de igual manera aparecen alteraciones dermatológicas como la acantosis nigricans en las zonas de pliegues o papilomas filiformes o acrocordones (marcadores cutáneos de resistencia a la insulina) (13–16).

Al ser una enfermedad sindrómica, las pacientes con SOP se encuentran en un amplio espectro clínico a la hora de establecer el diagnóstico; si bien existen varias pautas de diagnóstico y, aunque son diferentes, cada una se basa en la combinación de tres principales elementos para hacer el diagnóstico: oligoanovulación, hiperandrogenismo o hiperandrogenemia y ovarios poliquísticos (17–20).

A la fecha actual y desde hace tres décadas se han venido ejecutando cambiantes y distintos propósitos para estandarizar los criterios diagnósticos del SOP; al comienzo se realizó e inauguró un consenso auspiciado por el National Institute of Health (NIH) (21), seguido del consenso de expertos en Rotterdam de la European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (3), y los criterios propuestos por la Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report (22).

En la última década, el NIH hizo una reevaluación de los criterios diagnósticos publicados o existentes, sacando un nuevo consenso en el que se reconocieron los criterios de Rotterdam y como resultado se sugirió su utilización junto con la descripción detallada de la clasificación del fenotipo clínico del SOP (23) (tabla 1).

La bioquímica sanguínea en las mujeres con SOP se caracteriza por elevación de los andrógenos (testosterona total, testosterona libre, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato e índice de andrógenos libres) (24). La 17-hidroxiprogesterona ayuda a descartar el déficit de la enzima 21-hidroxilasa, cuya deficiencia hace que los niveles elevados de la 17-hidroxiprogesterona sean altamente sensibles para diagnosticar hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío (25)

La relación elevada de la LH/FSH (mayor de 2,5) se asocia con la resistencia a la insulina (26). Su normalidad no descarta el diagnóstico del SOP, pero no tiene utilidad como criterio diagnóstico, aunque es un reporte orientador siendo posible detectarla en mujeres delgadas (3). La resistencia a la insulina es conveniente estudiarla mediante la medición de la glucosa e insulinemia basal (26). Por otra parte, en las mujeres con SOP es importante descartar hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, hiperplasia adrenal y síndrome de Cushing como diagnósticos diferenciales (25), de manera que el diagnóstico de SOP requiere imperativamente descartar las otras patologías mencionadas.

La ultrasonografía pélvica (transvaginal) es útil para detectar la morfología de los ovarios (27). El volumen ovárico en las mujeres sexualmente maduras oscila entre 6 y 8 ml, mientras que en las mujeres con SOP, según los criterios de Rotterdam, se requiere un aumento del volumen ovárico > 10 ml y demostrar 12 o más folículos que midan entre 2 y 9 mm de diámetro en cada ovario; sin embargo, hasta un 30% de las mujeres pueden presentar volúmenes ováricos normales (27–29).

Hasta donde hemos investigado no se ha publicado ninguna investigación en la población del Eje Cafetero, donde se evalúe tanto la prevalencia como la caracterización de los fenotipos clínicos del SOP, por lo que el objetivo de la presente investigación consistió en estimar la prevalencia, describir la frecuencia de los fenotipos y caracterizar los fenotipos del SOP en las mujeres del Eje Cafetero (Armenia, Pereira y Manizales), Colombia.

Materiales y métodos

Diseño y población

Estudio de corte transversal donde se incluyeron mujeres que cumplían estrictamente los criterios establecidos por el consenso de Rotterdam (3) para SOP al momento de la atención, menarquia mínima de tres años antes al ser reclutadas y que no fuesen usuarias de anticonceptivos hormonales. Se excluyeron las embarazadas o en periodo de lactancia, las que tenían diagnóstico de diabetes tipo 1, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing,

tumores secretores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal, enfermedad tiroidea sin un control adecuado o usuarias de medicamentos que pudieran interferir con los análisis metabólicos u hormonales y limitaciones cognitivas que impidieran responder los cuestionarios.

El estudio se realizó entre el 01 de abril del 2016 y el 31 de marzo del 2020, en tres instituciones de salud de tercer nivel localizadas en el Eje Cafetero (Colombia).

Tamaño de muestra y muestreo

Se estimó un tamaño mínimo de muestra de 385 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) confirmado, asumiendo una prevalencia hipotética del 10%, con una variante normal estándar de 1,96 para un nivel de confianza del 95% (error tipo I $\alpha = 0,05$), con un nivel de precisión del 3%, pero se incluyeron todas las mujeres con diagnóstico de SOP según el consenso de Rotterdam (3). Se realizó un muestreo aleatorio simple.

En el periodo de seguimiento asistieron a consulta ginecológica, en las tres clínicas, 19 847 mujeres, de las cuales 2831 se identificaron como elegibles, ya que se confirmó el diagnóstico de SOP según el consenso de Rotterdam, para una prevalencia del 14,26%; de estas se seleccionaron aleatoriamente 1627, de las cuales 583 (35,83%) no aceptaron participar. Se excluyeron 85 (5,22%) por estar en periodo de lactancia, 62 (3,81%) por enfermedad tiroidea sin control adecuado, 47 (2,88%) por diabetes tipo 1 y 13 (0,79%) por limitaciones cognitivas. Al final se incluyeron en el análisis 837 (51,44%) mujeres.

Procedimiento

Las mujeres con diagnóstico de SOP confirmado en las instituciones participantes fueron invitadas a participar en el estudio. Una vez se verificaban los criterios de selección, y posterior a la firma del consentimiento informado, se diligenció un cuestionario donde se registraron las características sociodemográficas y clínicas. Se procedió a la toma de la bioquímica sanguínea hasta completar los laboratorios en las mujeres que no los tenían. La recolección de la información se estandarizó mediante la capacitación del personal de auxiliares de enfermería que fue contratado para esta investigación.

Evaluación clínica

Las mujeres participantes fueron sometidas a examen físico (talla, peso, circunferencia de la cintura y la cadera, presión arterial y crecimiento del vello terminal a través del sistema de puntuación de la escala de Ferriman-Galwey (FG) (30), con evaluación del historial del ciclo menstrual, una ecografía pélvica transvaginal para evaluación de los ovarios y bioquímica sanguínea en ayunas.

Las ecografías fueron realizadas por seis especialistas en ginecología y obstetricia, entrenados y certificados en ecografía ginecológica, los cuales siguieron un protocolo estandarizado que fue elaborado para esta investigación. La ecografía pélvica transvaginal y los laboratorios (la extracción sanguínea para el análisis hormonal se realizó por la mañana, entre las 7:00 y las 9:00 a. m.), se realizaron en los días tres y seis en aquellas mujeres que documentaron ciclos menstruales regulares o en el momento en que no se detectó por ecografía ningún folículo dominante u ovulación en las mujeres que informaron ciclos irregulares o ausentes. La bioquímica sanguínea incluyó glucemia, insulina, prolactina, TSH (*thyroid stimulating hormone*), hormona luteinizante (en inglés *luteinizing hormone*: LH), hormona foliculoestimulante (en inglés *follicle-stimulating hormone*: FSH), relación LH/FSH, 17-hidroprogesterona (17-OHP), testosterona total, androstenediona, SHBG (en inglés *sex hormone binding globulin*), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), índice de andrógenos libres (del inglés *free androgen index*: FAI) y se calculó así: testosterona total \times 100/SHBG, también se midió el perfil lipídico (colesterol total, colesterol-LDL (C-LDL), colesterol-HDL (C-HDL) y triglicéridos (TGL)).

Medidas variables

Variables sociodemográficas (edad, nivel de educación, estado civil, tipo de seguridad social (subsidiado o contributivo)), hábitos (tabaquismo, ingesta de alcohol, consumo de sustancias psicoactivas y sedentarismo); motivo de consulta; bioquímica sanguínea (testosterona total, SHBG, DHEA-SO₄, FAI, FSH, LH, relación LH/FSH, prolactina, TSH, colesterol total, C-HDL, C-LDL,

triglicéridos, 17-OHP, glicemia e insulina y se calculó el índice HOMA-IR (en inglés *homeostasis model assessment*: HOMA), mediante la fórmula: insulina en ayunas ($\mu\text{UI/mL}$) \times glucosa en ayunas (mmol/L)/22,5; puntuación de la escala de Ferriman-Galwey (FG), volumen ovárico, perímetro abdominal, índice cintura/cadera, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y antecedentes gineco-obstétricos (edad de la menarquia, gestas, paridad, abortos, infertilidad, uso de métodos anticonceptivos y edad de inicio de la actividad sexual).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central (media con su desviación estándar [\pm DE], con el mínimo y máximo; mediana con el rango), de acuerdo con su distribución, y las cualitativas en frecuencias absolutas y proporciones. El análisis se realizó

con el *software* IBM SPSS Statistics 24.0 y se estimó la prevalencia del SOP y de sus diferentes fenotipos.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de una de las instituciones (acta 126-de 2015). Todas las participantes firmaron el consentimiento informado y se garantizó la confidencialidad de la información.

Resultados

En la tabla 2 se describen las características de las variables sociodemográficas. En su mayoría (88,53%) pertenecían al régimen contributivo, en el sistema de seguridad social en Colombia y el 86,73% procedían del área urbana. El grupo más representativo fueron las menores de 30 años (45,16%).

Tabla 2. Características sociodemográficas de las mujeres con SOP en el Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Variable y categorías	n (%)
Edad: X \pm DE años	32,46 \pm 5,19
Edad de la pareja: X \pm DE años	35,18 \pm 3,86
Raza	
Blancas	471 (56,27%)
Indígenas	153 (18,27%)
Afrocolombianas	213 (25,44%)
Ocupación	
Amas de casa	93 (39,74%)
Empleadas	76 (32,47%)
Desempleadas	42 (17,94%)
Estrato socioeconómico	
Alto	174 (20,78%)
Medio	426 (50,89%)
Bajo	237 (28,31%)
Nivel de estudios	
Primaria	53 (6,33%)
Secundaria	301 (35,96%)
Técnicos	238 (28,43%)
Profesionales	245 (29,27%)

Fuente: elaboración propia.

El principal motivo de consulta fue la irregularidad menstrual (69,17%), seguida de la obesidad (49,46%) e infertilidad (47,67%) (tabla 3).

Tabla 3. Motivo de consulta de las mujeres con SOP en el Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Motivo de consulta	n (%)
Irregularidad menstrual	579 (69,17)
Obesidad	414 (49,46)
Infertilidad	399 (47,67)
Acné	384 (45,87)
Piel grasosa/seborrea	321 (38,35)
Estrías	276 (32,97)
Acantosis pigmentaria	228 (27,24)
Alopecia con patrón androgénico	129 (15,41)
Hirsutismo	75 (8,96)

Fuente: elaboración propia.

En los hábitos el 16,96% fumaba con una mediana de consumo de 6 cigarrillos/día (rango entre 3 y > 15), el 80,88% ingería alcohol de manera social y el 5,13% consumía sustancias psicoactivas. Por otro lado, el 77,89% eran sedentarias.

La distribución del estado nutricional, en el total de las mujeres participantes, fue el siguiente: 58 (6,92%) tenían peso normal, 127 (15,17%) sobrepeso y 652 (77,89%) obesidad (grado I: 50,46% (n = 329/652), grado II: 43,71% (n = 285/652) y grado III: 5,82 % (n = 38/652). En el total de las participantes la media en el peso fue de $76,82 \pm 7,35$ kg, en la talla $159,31 \pm 4,85$ cms, para un promedio de $30,57 \pm 4,69$ kg/m² en el IMC.

En los antecedentes gineco-obstétricos, la edad promedio de la menarquia fue a los $13,67 \pm 1,48$ años (mínimo 11 y máximo 19) y la edad

media de inicio de la actividad sexual fue a los $17,92 \pm 2,57$ años (mínimo 16 y máximo 23); la mediana en el número de embarazos fue de 3 (rango entre 0 y 7), en la paridad fue de 2 (rango entre 0 y 5), en el número de abortos fue de 2 (rango entre 0 y 4); la infertilidad primaria se hizo presente en el 32,85% (n = 275/837) de las participantes, el uso de métodos anticonceptivos (no hormonales) se detectó en el 42,89% (n = 359/837).

Con respecto a la presencia de los diferentes fenotipos, estos se clasificaron como fenotipo "A" 56,39%, fenotipo "B" 13,85%, fenotipo "C" 10,99% y fenotipo "D" 18,75% (tabla 4). El 13,85% de las mujeres participantes no presentaron ovarios poliquísticos en el estudio ecográfico transvaginal, el 18,75% no reportó hiperandrogenismo (tabla 4).

Tabla 4. Caracterización de los fenotipo del SOP en mujeres del Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Criterios	Fenotipos			
	"A"	"B"	"C"	"D"
Hiperandrogenismo	X	X	X	
Oligomenorrea/ amenorrea	X	X		X
Ovarios poliquísticos	X		X	X
Frecuencia	56,39% (n = 472/837)	13,85% (n = 116/837)	10,99% (n = 92/837)	18,75% (n = 157/837)

Fuente: elaboración propia.

En el examen físico, en el 41,8% (176/837) se detectaron signos de hiperandrogenismo, mientras que el 10,99% (n = 92/837) tenían ciclos menstruales regulares. El examen clínico mostró que el 45,87% de las mujeres participantes tenían acné, el 38,35% seborrea/piel grasosa, el 27,24% acantosis nigricans, el 18,99% acrocordones/papilomas filiformes y el 15,41% alopecia androgénica, mientras que el hirsutismo se hizo presente en el 8,96% (puntuación de FG \geq 12).

De las 745 mujeres que presentaron oligomenorrea/amenorrea, el 21,07% (n = 157/745) se identificaron como oligomenorreicas no hiperandrogénicas y el 78,92% (n = 588/745) como oligomenorreicas hiperandrogénicas, mientras

que al 15,57% (n = 116/745) no se le detectaron ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal.

En la ecografía transvaginal, las mujeres con ovarios poliquísticos reportaron niveles séricos más elevados de testosterona total ($3,29 \pm 1,25$ nmol/l; $p < 0,001$), androstenediona ($3,97 \pm 1,28$ ng/ml; $p < 0,001$), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) ($3158,38 \pm 874,53$ μ g/dl; $p < 0,001$), índice de andrógenos libres (FAI) ($9,56 \pm 4,12$; $p < 0,001$) y prolactina ($25,31 \pm 14,69$ ng/ml; $p < 0,001$) frente a las que no tenían ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal. La tabla 5 muestra los perfiles hormonales de los cuatro fenotipos de las mujeres con SOP.

Tabla 5. Características hormonales de las mujeres con SOP en el Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Fenotipos	"A"	"B"	"C"	"D"
Variabes	Promedio			
Testosterona total (nmol/l)	2,98 (0,45 -3,83)	2,95 (0,47 -3,91)	2,81 (0,41 -3,76)	2,87 (0,44 -3,69)
Androstenediona (ng/ml)	3,41 (2,23 -3,98)	3,07 (1,79 -3,62)	3,25 (2,44 -3,65)	3,35 (2,67 -3,71)
DHEA-SO4 (ug/dl)	2675,43 (998,12 -3647,15)	2814 (976,35 -3791,24)	2738 (951,63 -3598,67)	2912 (947,35 -3812,56)
SHBG (nmol/l)	37,58 (15,94 -46,91)	35,97 (13,52 -41,37)	34,65 (14,87 -42,56)	36,79 (16,28 -45,48)
Índice andrógenos libres (FAI)	7,92 (2,82-8,16)	8,21 (3,47-9,45)	8,11 (2,75-8,83)	7,81 (2,72-8,13)
FSH (UI/L)	5,81 (3,52-9,76)	4,97 (3,49-9,16)	4,81 (3,28-9,52)	4,75 (3,32-9,47)
LH (UI/L)	7,36 (3,61 -10,54)	6,98 (3,58 -11,23)	7,12 (3,19 -10,39)	6,87 (3,38 -11,32)
17OH progesterona (ng/mL)	0,94 (0,05-1,97)	0,79 (0,04-1,85)	0,83 (0,02-1,93)	0,95 (0,07-2,17)
Prolactina (ng/mL)	14,26 (13,74-19,47)	15,89 (12,49-18,25)	13,52 (10,85-17,94)	16,74 (11,95-19,98)
TSH (mUI/L)	2,78 (2,17-3,85)	2,36 (1,99-2,78)	2,54 (2,15-3,97)	2,27 (1,49-3,91)

Fuente: elaboración propia.

El cociente LH/FSH $\geq 2,5$ se detectó en el 45,16% de las participantes, pero mucho más entre las mujeres con ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal (57,42%), $p < 0,001$.

La TSH en el 12,18% de las mujeres estuvo por encima de 4,5 mUI/l (valor normal del

laboratorio), coincidiendo con enfermedad tiroidea (hipotiroidismo).

La tabla 6 describe los perfiles metabólicos y el valor de HOMA-IR de los cuatro fenotipos de las mujeres con SOP.

Tabla 6. Características metabólicas de las mujeres con SOP en el Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Fenotipos	"A"	"B"	"C"	"D"
Variables	Promedio			
Colesterol total (mg/dl)	184,27 (106,53–198,75)	175,46 (116,39–192,95)	197,25 (124,78–193,42)	178,94 (109,76–195,96)
C-HDL (mg/dl)	41,38 (39,71–49,28)	43,79 (37,98–48,51)	45,62 (41,38–47,56)	42,56 (38,19–46,89)
C-LDL (mg/dl)	97,48 (73,18–109,63)	104,75 (89,26–127,43)	101,63 (92,76–118,75)	103,93 (90,59–111,98)
TGL (mg/dl)	142,79 (103,25–172,84)	148,85 (126,79–170,72)	139,52 (115,72–189,56)	137,95 (124,52–185,63)
Glicemia (mg/dl)	90,62 (76,58–123,31)	93,58 (73,41–129,29)	91,47 (71,49–126,17)	92,35 (72,61–125,75)
Insulina (mU/l)	7,94 (5,36–9,73)	7,65 (5,14–9,86)	7,81 (5,29–9,62)	7,73 (5,27–9,58)
HOMA-IR	3,86 (1,97–4,89)	4,51 (3,29–7,16)	3,16 (2,17–5,68)	2,93 (1,84–4,14)

Fuente: elaboración propia.

Se detectó hipercolesterolemia en el 35,84%, hipertrigliceridemia en el 29,98% y dislipidemia mixta en el 18,27% del total de las mujeres participantes, las que fueron más altas entre las mujeres con ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal (39,52%), $p < 0,001$.

La glicemia en ayunas se encontró entre 100–125 mg/dl en el 9,67% del total de las mujeres, lo que las clasifica con glicemia en ayunas alterada (GAA)/prediabetes; mientras que el 20,43% reportó una glucemia ≥ 126 mg/dl, diagnosticándolas con diabetes tipo 2.

El índice HOMA-IR $\geq 2,5$ se observó en el 24,73% de todas las mujeres, siendo mayor en

las que presentaron ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal (30,23%), $p < 0,001$. La insulinorresistencia (IR), según las categorías del IMC, reportó un mayor incremento entre las participantes con sobrepeso/obesidad. En las mujeres con un IMC ≥ 25 kg/m², la proporción de IR fue de 50,49%, mientras que en las mujeres con un IMC menor de 25 kg/m² fue de 22,44%.

La tabla 7 detalla las características antropométricas, el volumen ovárico y las cifras tensionales de los cuatro fenotipos de las mujeres con SOP.

Tabla 7. Características antropométricas, volumen ovárico y cifras tensionales de las mujeres con SOP en el Eje Cafetero, Colombia, 2016–2020

Fenotipos	"A"	"B"	"C"	"D"
Variables	Promedio			
Perímetro abdominal (cm)	83,96 ± 13,56	82,71 ± 15,39	84,18 ± 12,58	81,95 ± 14,38
Índice cintura/ cadera	0,89 ± 0,04	0,87 ± 0,02	0,88 ± 0,01	0,86 ± 0,05
Volumen ovárico (mL)	9,51 (5,26 – 9,17)	9,51 (5,26 – 9,17)	9,51 (5,26 – 9,17)	9,51 (5,26 – 9,17)
PAS, mmHg	123,78 ± 11,53	117,62 ± 15,83	119,54 ± 13,76	121,37 ± 12,46
PAD, mmHg	75,41 ± 5,83	72,86 ± 6,17	73,49 ± 5,92	76,39 ± 4,98

Fuente: elaboración propia.

En el 15,41% de las mujeres se observaron cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg, compatibles con hipertensión.

El perímetro abdominal se encontró dentro de límites normales en el 41,93% del total de las participantes.

Las participantes con insulinoresistencia, respecto de las que no la tenían, presentaron mayores promedios en el IMC, perímetro abdominal, presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, colesterol total, glicemia e insulina.

Discusión

En este estudio, en las mujeres del Eje Cafetero (Colombia) se detectó una prevalencia del SOP del 14,26%, con mayor porcentaje del fenotipo "A", seguido del fenotipo "D" (18,75%). Nuestros resultados son superiores a los informados por Bozdog *et al.* (31), quienes en una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios publicados que informaron la prevalencia del SOP, de acuerdo con los criterios de diagnóstico de los NIH, Rotterdam y AE-PCOS Society, fue del 6% (de 5 a 8%, n = 18 ensayos), 10% (de 8

a 13%, n = 15 ensayos) y 10% (de 7 a 13%, n = 10 ensayos), respectivamente. Cuando solo se incluyeron estudios de población no seleccionadas, los porcentajes fueron casi similares: 6% (de 5 a 8%, n = 3 ensayos), 9% (de 7 a 12%, n = 6 ensayos) y 10% (de 7 a 14%, n = 3 ensayos), respectivamente (31), sin embargo, es inferior al 35,3% documentado por Ganie *et al.* (32) en 964 mujeres de 15 a 40 años en Cachemira (India), la cual se constituye, probablemente, en la más alta prevalencia de SOP publicada a nivel mundial. Con relación a Latinoamérica, nuestra prevalencia es superior a los hallazgos de un estudio mexicano de corte transversal, que incluyó a 150 mujeres de 20 a 45 años, donde Moran *et al.* (33) reportaron una prevalencia del 6,6% (IC95%: 2,3–10,9%).

Con relación a la caracterización de los diferentes fenotipos, Pehlivanov *et al.* (34), en una población búlgara que incluyó a 70 mujeres con SOP (edades entre 17 y 35 años), en la que se evaluó las características clínicas, bioquímicas y hormonales, encontraron los siguientes porcentajes para los diferentes fenotipos: 58,6% ("A"), 11,4% ("B"), 10,0% ("C") y 20,0% ("D"), respectivamente, datos concordantes con

nuestros resultados; sin embargo, esta población de mujeres fue diagnosticada de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología/Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (European Society of Human Reproduction & Embryology/American Society for Reproductive Medicine Criteria), lo cual difiere con los resultados de Vaggopoulos *et al.* (35) en Grecia, los que en una muestra constituida por 266 mujeres con una edad media de $25 \pm 5,6$ años, la prevalencia de los cuatro subgrupos de los diferentes fenotipos fueron: 44,4% (fenotipo "A"), 18% (fenotipo "B"), 26,3% (fenotipo "C") y 11,3% (fenotipo "D"). La prevalencia en un estudio transversal realizado en Teherán por Amini *et al.* (36), en un importante centro de infertilidad (entre enero del 2014 y abril del 2017), en 635 mujeres con edad media de $28,74 \pm 4,62$ años, encontraron el fenotipo "A" en el 58,6% de los casos, fenotipo "B" en el 4,4%, fenotipo "C" en el 5,4% y fenotipo "D" en el 31,7%. Las diferencias en la prevalencia de los diferentes estudios publicados, a pesar del uso de los criterios de Rotterdam, quizás se deban al origen étnico, la ubicación geográfica, las características culturales y sociales, lo cual facilita que se presenten modificaciones nutricionales, que terminan por afectar la prevalencia de los distintos fenotipos del SOP.

Si bien, la distribución de los fenotipos del SOP es variable, esta depende en gran medida de cómo se identifica la población seleccionada. En el año 2016, Lizneva *et al.* (36), en una revisión sistemática y metaanálisis, la cual incluyó 41 estudios elegibles, concluyó que la prevalencia de fenotipos más completos en el SOP y el IMC medio fueron más altos en las mujeres identificadas en las poblaciones de derivación frente a las no seleccionadas, lo que sugiere la presencia de un significativo sesgo de derivación. Ellos reportaron estimaciones agrupadas de la prevalencia en poblaciones derivadas frente a poblaciones no seleccionadas, como fenotipo "A", 50% (IC95%: 46–54%) frente al 19% (IC95%: 13–27%); fenotipo "B", 13% (IC95%: 11–17%) versus 25% (IC95%: 15–37%); fenotipo "C", 14% (IC95%: 12–16%) versus 34% (IC95%: 25–46%) y fenotipo "D", 17% (IC95%: 13–22%) versus 19% (IC95%: 14–25%).

A pesar de que se han propuesto múltiples umbrales de diagnóstico para el SOP, aún no se ha informado o documentado con exactitud hasta qué punto los nuevos criterios diagnósticos afectan la prevalencia de los diferentes fenotipos y es algo en lo que estamos en deuda con la comunidad médica, aunque no dudamos que, en cuanto a la presentación clínica, el exceso de andrógenos tiene un papel principal en los criterios diagnósticos (37); por otra parte, no podemos desconocer que la diferencia esencial podría asociarse a las variaciones en las participantes de los estudios, pero es claro que los hallazgos de nuestro estudio indican la posibilidad de una mayor prevalencia del SOP y del fenotipo "A", en comparación con las mujeres de otros países.

A pesar de que realizar una prueba de hipótesis no hace parte de los objetivos de este estudio, se detectó que la presencia de ovarios poliquísticos se asoció con hiperandrogenismo, mayor resistencia a la insulina, hiperglucemia y obesidad, lo cual está en línea con los resultados mencionados por Mehta *et al.* (38) en sus conclusiones. Por otro lado, es posible que la herencia interactúe con el estilo de vida y otros factores ambientales para afectar la expresión clínica y fenotípica del SOP.

A la luz de los presentes hallazgos de esta investigación, se sugiere la necesidad de adoptar estrategias e intervenciones nutricionales y de educación para la salud, así como del esmero tanto en la prevención como en el tratamiento del SOP en las mujeres del Eje Cafetero, especialmente en aquellas que presentan sobrepeso u obesidad.

En las limitaciones del estudio se destaca que la población tenía un sesgo potencial, ya que las participantes se reclutaron en función de su diagnóstico del SOP. En las fortalezas se destaca la implementación homogenizada, en todas las participantes, de las pruebas diagnósticas; en segundo lugar, la caracterización de los fenotipos está fuertemente avalada por el importante tamaño de la muestra y además las pacientes fueron clasificadas según el consenso de Rotterdam (3), el cual usa parámetros clínicos, hormonales y ecográficos aceptados a nivel internacional, lo cual indica que los resultados no solo son válidos a nivel regional

o nacional, sino que pueden compararse con los hallazgos obtenidos en otras latitudes. Adicionalmente, este es el primer estudio a gran escala, que evaluó la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico entre las mujeres en edad reproductiva en el Eje Cafetero, y es posible que en toda Colombia.

Futuras investigaciones deberían examinar la prevalencia del SOP y cada uno de sus fenotipos entre las mujeres de Colombia, con el objetivo de arrojar luces a nivel nacional, sobre el modo de abordaje del diagnóstico y tratamiento de las mujeres con SOP.

Conclusión

Es alta la prevalencia del SOP en las mujeres del Eje Cafetero, con mayor predominio del fenotipo "A". Es importante determinar la utilidad de la caracterización de los fenotipos clínicos del SOP, ya que se postulan como dianas del tratamiento.

Al conocer que el SOP lograría poner, a las mujeres que lo padecen, en riesgo de presentar graves efectos en su salud reproductiva y el riesgo cardiovascular que implica, no solo en quien lo padece sino en sus familiares, algunos de los cuales podrían resultar difíciles de tratar, obliga a que se promuevan y promocionen cambios oportunos e importantes en el estilo de vida. Conocer su prevalencia permitirá una adecuada e individualizada planificación terapéutica.

Agradecimientos

A Hathor, Clínica Sexológica por su valioso apoyo e incondicionalidad puesta en este estudio. A un amigo y maestro, el doctor Germán Guillermo Barón Castañeda, por quien elevamos nuestras plegarias para su pronta recuperación; a las auxiliares de enfermería que nos acompañaron en este proyecto y en especial a la doctora Lilian Orozco Santiago, su oportuna gestión fue lo que hizo posible la finalización de este trabajo. Al señor José Francisco Espitia Hernández ("Pacho" Espitia) y a la señora Rosa Mercedes Sierra Trocha, por su generosa contribución en nuestra formación académica.

Declaración de fuentes de financiación

El presente estudio no recibió financiamiento de ninguna clase, es fruto del esfuerzo económico del autor.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés referente al presente artículo.

Referencias

- [1] Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018 sept.;53(3):407–20. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>
- [2] Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014 en. 1;6:104–19. <https://doi.org/10.2741/E695>
- [3] Rotterdam ESHRE/ASRM–Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long–term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 en.;81(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
- [4] Bharathi R, Swetha S, Neerajaa J, Madhavica JV, Janani DM, Rekha SN, *et al.* An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population. *Middle East Fertil Soc J.* 2017;22(4):313–6. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.05.007>
- [5] Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 jun.;89(6):2745–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- [6] Builes CA, Díaz I, Castañeda J, Pérez LE. Caracterización clínica y bioquímica de la mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Colomb Obstet*

- Ginecol. 2006;57(1):36–40. <https://doi.org/10.18597/rcog.534>
- [7] Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 dic.;82(12):4179–83. <https://doi.org/10.1210/jc.82.12.4179>
- [8] Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976 my.;57(5):1320–9. <https://doi.org/10.1172/JCI108400>
- [9] Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, *et al.* Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 abr.;98(4):E628–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>
- [10] Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, *et al.* Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 dic.;92(12):4637–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1036>
- [11] Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 jul.;24(7):1548–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep049>
- [12] Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, *et al.* Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003 sept. 27;362(9389):1017–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14410-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14410-8)
- [13] ACOG Practice Bulletin Summary, Number 194. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 jun.;131(6):1174–6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002657>
- [14] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013 dic. 18;6:1–13. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37559>
- [15] Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci.* 2006 dic.;1092:158–74. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.014>
- [16] O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020 abr. 9;13(4):e231749. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231749>
- [17] Neven AC, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018 en.;36(1):5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
- [18] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 jul.;106(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
- [19] Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015 oct.;36(5):487–525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
- [20] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 dic.;98(12):4565–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- [21] Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1992:377–84.

- [22] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 febr.;91(2):456-88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
- [23] Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Report. 2013. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health; 1-14.
- [24] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016 oct.;37(5):467-520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- [25] Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 febr.;93(2):527-33. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2053>
- [26] Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 ag.;81(8):2854-64. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768842>
- [27] Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Maunoury-Lefebvre C, Poncelet E, Pigny P. The excess in 2-5 mm follicles seen at ovarian ultrasonography is tightly associated to the follicular arrest of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007 jun.;22(6):1562-6. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem060>
- [28] Zhu RY, Wong YC, Yong EL. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 nov.;37:25-37. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.02.005>
- [29] Youngster M, Ward VL, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2014 nov.;102(5):1432-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1241>
- [30] Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 nov.;21:1440-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
- [31] Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016 dic.;31(12):2841-55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- [32] Ganie MA, Rashid A, Sahu D, Nisar S, Wani IA, Khan J. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir valley: A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 my.;149(2):231-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13125>
- [33] Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and Related Disorders in Mexican Women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:274-80. <https://doi.org/10.1159/000277640>
- [34] Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol Endocrinol.* 2007 oct.;23(10):604-9. <https://doi.org/10.1080/09513590701536246>
- [35] Vaggopoulos V, Trakakis E, Panagopoulos P, Basios G, Salloum I, Christodoulaki C, *et al.* The prevalence of phenotypic subgroups in Greek women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(2):253-6.
- [36] Amini P, Omani-Samani R, Hosseinib R, Ahmadi J, Maroufizadeh S. A cross-

- sectional comparison of clinical and endocrine parameters among phenotypes of polycystic ovarian syndrome in iranian population. *Middle East Fert Soc J.* 2018;23(4):425–30. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2018.07.005>
- [37] Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, *et al.* Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016 nov.;106(6):1510–20.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>
- [38] Mehta J, Kamdar V, Dumesic D. Phenotypic expression of polycystic ovary syndrome in South Asian women. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 mzo.;68(3):228–34. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e318280a30f>. Fe de erratas en: *Obstet Gynecol Surv.* 2013 my.;68(5):405.x.

MEJOR CONTROL GLUCÉMICO

Desde el 1^{er} día:
Control de glucosa en la sangre.¹

En 4 semanas:
Ayuda a controlar la variabilidad glicémica.²

En 12 semanas:
Reduce significativamente la Hb1Ac.³

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA DIABETES



224 Kcal por porción



10g proteína por porción

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA
Glucerna

ESTUDIOS CLÍNICOS DEMUESTRAN QUE CUANDO SE REALIZA UNA INTERVENCIÓN DE ESTILO DE VIDA, UTILIZANDO UN PRODUCTO NUTRICIONAL FORMULADO PARA CONTROLAR EL CONSUMO CALÓRICO, SE PUEDE LOGRAR:



NUTRICIÓN CON RESTRICCIÓN CALÓRICA PARA AYUDAR AL MANEJO DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Mayor pérdida de peso⁴

Mejor control del peso perdido a largo plazo⁵



200 Kcal por porción



15g proteína por porción

Glucerna
FIT

Referencias: 1. Angarita Dávila L, Bermúdez V, Aparicio D, et al. Ect of Oral Nutritional Supplements with Sucromalt and Isomaltulose versus Standard Formula on Glycaemic Index, Entero-Insular Axis Peptides and Subjective Appetite in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomised Cross-Over Study. *Nutrients*. 2019;11(7):1477. 2. Peng, J., J. Lu, X. Ma, L. Ying, W. Lu, W. Zhu, Y. Bao and J. Zhou (2019). "Breakfast replacement with a liquid formula improves glycaemic variability in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial." *British Journal of Nutrition* 121(5): 560-566. 3. Sun J, Wang Y, Chen X, et al. An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(3):514-524. 4. Xavier PL-Sunyer, George Blackburn, et al. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes: One-year results of the LookAHEAD trial. *Diabetes Care* 2007 Jun; 30(6): 1374-1383. 5. Wing, R; Espeland, M. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(8):1345-55.






Glucerna® Alimento para propósitos médicos especiales. Registro Sanitario Glucerna® Polvo: RSA - 001023-2016; Glucerna® Líquido: RSA-003778-2017. Este producto está dirigido para personas con diabetes o hiperglicemia que presentan condiciones médicas asociadas y que no alcanzan sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Glucerna® FIT. Bebida alta en proteína, con vitaminas, minerales y fibra. Este producto no reemplaza una alimentación adecuada ni la práctica de hábitos de vida saludable y actividad física. RSA-0011533-2021.

MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PROFESIONALES DE LA SALUD EN COLOMBIA



Artículo original

Identificación de variables antropométricas para la determinación del índice de masa grasa como herramienta diagnóstica en obesidad

Ricardo Rosero ^{1,2}, Carlos González ³, Juan Polanco ⁴,
Francisco Eraso-Checa ⁵

¹Clínica del Country, Bogotá, Colombia

²Clínica La Colina, Bogotá, Colombia

³Programa de Ingeniería de Sistemas, Grupo de Investigación Tecnófila, Universidad Cesmag, Pasto, Colombia

⁴Clínica Las Américas Auna, Medellín, Colombia

⁵Programa de Ingeniería Electrónica, Grupo de Investigación Rampa, Universidad Cesmag, Pasto, Colombia

Cómo citar: Rosero R, González C, Polanco J, Eraso-Checa F. Identificación de variables antropométricas para la determinación del índice de masa grasa como herramienta diagnóstica en obesidad. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e769. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.769>

Recibido: 17/Diciembre/2020

Aceptado: 14/Julio/2022

Publicado: 18/Octubre/2022

Resumen

Contexto: el índice de masa corporal (IMC) es insuficiente para diagnosticar obesidad. Este documento presenta al índice de masa grasa (IMG) como un indicador más preciso para el diagnóstico de esta enfermedad, dado su alto nivel de correlación respecto a las variables propias del tejido graso.

Objetivo: identificar las variables cineantropométricas más relevantes para determinar el IMG como la herramienta más adecuada para el diagnóstico de obesidad en la población que asistió a consulta ambulatoria.

Metodología: el estudio retrospectivo fue desarrollado con una población de 899 pacientes entre los 6 y los 81 años de edad. Los datos fueron obtenidos por bioimpedanciometría (Inbody® 770) durante un periodo de dos años (2017-2019). La información fue depurada mediante la metodología de minería de datos CRISP-DM y analizada estadísticamente mediante el programa estadístico SPSS. Finalmente se relacionan las variables antropométricas asociadas al tejido graso con el IMG y el IMC mediante el coeficiente de determinación (R^2).

Resultados: se determinó que las variables con mayor relación con la masa grasa son: circunferencia de medida de cadera, circunferencia de medida de cuello, circunferencia de medida de abdomen y peso, sin embargo, la importancia de esta relación depende del género.

Conclusiones: la relevancia de este estudio es el cálculo de masa grasa a partir de medidas antropométricas, para lograr así obtener el IMG y al ser este último específico para el

Destacados

- Las variables antropométricas son de gran relevancia en la evaluación corporal del paciente.
- Las mediciones antropométricas tienen una mejor relación con masa grasa que el mismo índice de masa corporal.
- Al paciente con sobrepeso y obesidad se le debe analizar con mediciones antropométricas, más allá que un seguimiento de peso exclusivo.

 **Correspondencia:** Ricardo J. Rosero Revelo, Clínica La Colina, programa de obesidad Kylo, Av. Boyaca, Cll. 167 # 72-7, Bogotá, Colombia. Correo-e: rosero.ravelo@gmail.com

diagnóstico de sobrepeso/obesidad, la implementación de cineantropometría en la consulta de paciente con obesidad es crucial para un adecuado abordaje del paciente, al no contar con la tecnología para determinar su composición corporal.

Palabras clave: composición corporal, obesidad, tejido adiposo, índice de masa corporal.

Identification of anthropometric variables to determine the fat mass index as an obesity diagnostic tool

Abstract

Background: The Body Mass Index (BMI) is insufficient to diagnose obesity. This document presents the Fat Mass Index (FMI) as the most accurate indicator for the diagnosis of this disease given its high level of connection with respect to the variables of fatty tissue.

Purpose: To identify the most relevant kinanthropometric variables to determine the FMI as the most appropriate tool for the diagnosis of obesity in the population that attended an outpatient consultation.

Methodology: the retrospective study was developed with a population of 899 between 6 and 81 years of age. Data were obtained by bioimpedance measurement (Inbody® 770) over a two-year period (2017–2019). The information was refined using the CRISP-DM data mining methodology and statistically analyzed using the SPSS statistical program. Finally, the anthropometric variables associated with fatty tissue are related to the FMI and BMI by means of the coefficient of determination (R²).

Results: It will be reduced that the variables with the greatest relationship with fat mass are: hip circumference measurement, neck circumference measurement, abdomen circumference measurement and weight. However, the importance of this relationship depends on gender.

Conclusions: The relevance of this study is the calculation of fat mass from anthropometric measurements, in order to obtain the IMG and since the latter is specific for the diagnosis of overweight/obesity, the implementation of kinanthropometry in the consultation of patients with obesity. It is crucial for an adequate approach to the patient, as it does not have the technology to determine body composition.

Keywords: Body Composition, Adipose Tissue, Body Mass Index, Obesity.

Highlights

- Anthropometric variables are of great relevance in patient body assessment.
- Anthropometric measurements have a better relationship with fat mass than the body mass index itself.
- The patient with overweight and obesity should be analyzed with anthropometric measurements, beyond an exclusive weight follow-up.

Introducción

El índice de masa corporal (IMC) (masa corporal total en kg/m²), o también llamado el índice de Quetelet, se ha utilizado durante mucho tiempo para clasificar el grado de obesidad, sin embargo, este tiene limitaciones conocidas para la clasificación de la obesidad (1). Además de ser

una herramienta antigua de corpulencia, la cual no diferencia entre masa magra y masa grasa, no proporciona la distribución del tejido adiposo (2, 3). De igual forma, el IMC ha ido cambiando de forma progresiva a medida que la prevalencia de la obesidad aumenta mundialmente hasta llegar a proponer pasar de tres grados de obesidad a cinco grados (4) (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de obesidad según IMC (kg/m²)

OMS 2000	Seedo 2007	AHA 2009
Bajo peso: < 18,5	Bajo peso: < 18,5	Bajo peso: < 18,5
Normopeso: 18,5–24	Normopeso: 18,5–24	Normopeso: 18,5–24
Sobrepeso: 25–29,9	Sobrepeso: 25–29,9	Sobrepeso: 25–29,9
Obesidad grado 1: 30–34,9	Obesidad grado 1: 30–34,9	Obesidad grado 1: 30–34,9
Obesidad grado 2: 35–39,9	Obesidad grado 2: 35–39,9	Obesidad grado 2: 35–39,9
Obesidad grado 3: ≥ 40	Obesidad mórbida o tipo 3: 40–49,9	Obesidad grado 3: ≥ 40–49,9
	Obesidad extrema o tipo 4: ≥ 50	Obesidad grado 4: 50–59,9
		Obesidad grado 5: ≥ 60

Notas aclaratorias: OMS: Organización Mundial de la Salud; Seedo: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; AHA: Asociación Americana del Corazón.

Fuente: (4).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento de la grasa corporal y asociada a un mayor riesgo para la salud (5). Pocas enfermedades crónicas han progresado de forma tan veloz a nivel global durante las últimas décadas como la obesidad, motivo de preocupación para las autoridades de salud debido a las nefastas consecuencias físicas, psíquicas y sociales (6). De forma práctica, la obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m², lo cual podría ser complementado con la cuantificación de porcentaje de grasa corporal (PGC), para el cual se han definido umbrales superiores al 25% de grasa corporal para hombres y 32% para mujeres (7).

El depósito de tejido adiposo central se asocia con mayores anomalías metabólicas y un mayor riesgo cardiovascular, comparado con la distribución de grasa glúteo-femoral (8). Además, se sabe que la distribución del tejido adiposo difiere entre los sexos: los hombres tienen una distribución más central en comparación con la

distribución glúteo-femoral de las mujeres (9). Por esto, en el trabajo de Kelly, Wilson y Heymsfield (10) se postula la conversión de la clasificación de IMC para hacer un diagnóstico apropiado de obesidad a partir del IMG, clasificado dentro de ocho categorías que van desde la deficiencia severa de grasa hasta la obesidad grado III. El cálculo de este índice se realiza dividiendo el peso de grasa total corporal (kg) entre la talla al cuadrado (m²). De este manejo se obtiene que, para mujeres, el sobrepeso o el exceso de grasa está entre 9 y 13 kg/m² y en hombres entre 6 y 9 kg/m² (10).

Esta opción de diagnóstico tiene particularidades que se pueden considerar benéficas, como son: diferenciación por género y rangos de normalidad de deficiencia y exceso, lo que facilita los diagnósticos de intervención psicológica y nutricional orientada a un objetivo claro. Por último, y tal vez más destacable, brinda la posibilidad de realizar un diagnóstico adecuado de obesidad como patología inflamatoria secundaria al exceso de tejido graso y, así, favorecer los

abordajes correctos de sus comorbilidades o complicaciones. En este artículo se analizaron las variables cineantropométricas y las variables corporales que más impactan el cálculo de IMC e IMG, de acuerdo con un análisis de correlación mediante el coeficiente de determinación. Estas variables facilitan hacer una aproximación de la masa grasa y así mismo calcular el IMG, el cual finalmente permite ser implementado como una herramienta más adecuada que el IMC para el diagnóstico de obesidad.

Materiales y métodos

Este es un estudio de cohorte retrospectivo, donde el proceso metodológico busca identificar la relación existente entre diferentes variables cineantropométricas, IMC e IMG propios de una población de pacientes de la Clínica Las Américas Auna en la ciudad de Medellín. El estudio utiliza el índice de determinación (R^2) mediante el método

de correlación lineal multivariable para cada una de las variables, a través de un análisis estadístico en SPSS de IBM.

La ruta metodológica parte desde un repositorio inicial de 899 pacientes (236 hombres y 663 mujeres), entre los 6 y los 81 años de edad, con 159 160 datos correspondientes a 20 variables y 7958 registros adquiridos, utilizando un equipo de bioimpedanciometría Inbody® 770 durante un periodo de dos años, comprendido entre 2017 y 2019. Así, se crea e incluye dentro de las 20 variables el campo control que corresponde a la cantidad de controles médicos que se ha realizado a cada paciente.

Las variables se clasifican en datos básicos (4 campos), variables de entrada (9 campos), correspondientes a medidas cineantropométricas y variables de salida (2), que son los IMC e IMG (tabla 2).

Tabla 2. Variables analizadas

Variables		
Datos básicos	Variables de entrada cineantropométricas	Variables de salida índices
Identificación Edad	Talla	IMC
	Peso	IMG
	Radio cadera-cintura	
	Área de grasa visceral	
	Circunferencia media de cuello	
	Circunferencia media de abdomen	
	Circunferencia media de cadera	
	Circunferencia media de brazo	
	Circunferencia media de pierna	

Fuente: elaboración propia.

La información se depuró utilizando una metodología de minería de datos CRISP-DM (11, 12), la cual incluye los procesos de selección de datos, eliminación de datos duplicados, eliminación de campos con valores nulos, inconsistentes o irrelevantes e integración de diferentes orígenes de datos (13). Para asegurar una correlación confiable que permita verificar la evolución de las

variables con respecto al tiempo, se excluyeron los pacientes que asistieron a uno o dos controles.

El repositorio depurado se compone de 4949 registros pertenecientes a 890 individuos: 231 hombres y 659 mujeres, con más de tres controles. La cantidad de registros de control discriminada por género y rangos de edades se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los controles de la muestra por género y rango de edades

Rango de edades	Mujeres	Hombres
6-20 años	479	360
21-40 años	1456	307
41-60 años	1411	329
61-81 años	419	188
Total por sexo	3765	1184

Fuente: elaboración propia.

Las variables se ordenaron de manera descendente, de mayor a menor correlación, basada en el índice de determinación (R^2). En el caso del IMC se trabaja con la población sin diferencia de género, debido a que su cálculo no requiere la determinación de esta variable. Para el IMG se clasifica la población por género, siguiendo las indicaciones de Kelly *et al.* (10).

Se descartan las variables que presenten un índice de determinación (R^2) menor a 0,6 porque presentan una correlación de menor significancia.

Resultados

Correlación IMC - Variables de entrada

En el estudio de correlación, mediante el coeficiente de determinación, se analiza la

dependencia del IMC con respecto a cada una de las variables de entrada (tabla 2) para todos los individuos del repositorio final, sin diferenciación de género y en la tabla 4 se encuentran organizadas de mayor a menor las correlaciones entre variables. Las variables analizadas presentan una correlación positiva, débil, de media considerable y muy fuerte. Siendo las más fuertes la circunferencia media de cadera, la circunferencia media de cuello, la circunferencia media de abdomen y el peso.

Correlación IMG - Variables de entrada

Para el cálculo de correlación se usa el coeficiente de determinación del IMG y se utiliza el mismo método que para el cálculo del IMC, sin embargo, se divide el grupo por género. En el caso de los hombres, se analizaron 1184 registros: en la columna R^2 se encuentra el índice de determinación de todos los

Tabla 4. Distribución de las variables de acuerdo con R² con respecto a IMC

VARIABLES	nivel correlación	R ²
Circunferencia media de cadera	Muy fuerte	0,918
Circunferencia media de cuello	Fuerte	0,824
Circunferencia media de abdomen		0,793
Peso		0,773
Área de grasa visceral	Positiva media	0,745
Índice de músculo esquelético	Positiva débil	0,484
Índice de masa libre de grasa		0,454
Radio de cintura-cadera		0,442
Tasa metabólica basal		0,232
Masa libre de grasa		0,232
Masa de músculo esquelético		0,231

Fuente: elaboración propia.

datos de cada variable. Las variables más relevantes se encuentran en la tabla 5 y corresponden a: masa de grasa corporal, área de grasa visceral, índice de masa corporal, circunferencia media de abdomen y circunferencia media de cadera.

En cuanto al análisis de la información recolectada en la población femenina, se obtuvieron 3765 registros y la tabla 5 presenta los resultados de la correlación en orden descendente. Las variables de mayor correlación son: índice de masa corporal, área de grasa visceral, circunferencia medida de cadera, circunferencia media de cuello, circunferencia media de abdomen y peso. A diferencia de los hombres, las variables de circunferencia media de cuello y peso en las mujeres tienen una mayor influencia en el cálculo de este índice.

Discusión

Si bien en la literatura podemos encontrar algunos estudios que examinan la relación entre el IMC y sus equivalentes en grasa (IMG) en niños y adultos (14). Okorodudu *et al.* muestran cómo el IMC presenta una gran especificidad para el diagnóstico de la obesidad, pero una muy baja sensibilidad para identificar adiposidad y sub-diagnóstica, en más de la mitad de la población, con alto porcentaje de grasa corporal (PGC) (7). Por lo anterior, el IMG sería la herramienta más apropiada para realizar un diagnóstico de obesidad, según su definición de exceso de tejido grasa.

En este estudio se analizaron 159160 datos utilizando bioimpedanciometría electrónica, logrando determinar las variables

Tabla 5. Distribución de las variables de acuerdo con R² con respecto a IMG

IMG en hombres			IMG en mujeres		
Variabes	Nivel de correlación	R ²	Variabes	Nivel de correlación	R ²
Área de grasa visceral	Muy fuerte	0,913	Índice de masa corporal	Muy fuerte	0,946
Índice de masa corporal	Fuerte	0,839	Área de grasa visceral	Positiva alta	0,858
Circunferencia media de abdomen	Positiva media	0,671	Circunferencia media de cadera		0,854
Circunferencia media de cadera		0,650	Circunferencia media de cuello		0,783
Circunferencia media de cuello		0,544	Circunferencia media de abdomen		0,752
Radio de cintura-cadera		0,539	Peso		Positiva media
Peso		0,531			
Índice de músculo esquelético	Positiva débil	0,304	Índice de músculo esquelético	Positiva débil	0,406
Índice de masa libre de grasa		0,265	Índice de masa libre de grasa		0,375
Tasa metabólica basal		0,140	Radio de cintura-cadera		0,370
Masa libre de grasa		0,140	Masa de músculo esquelético		0,146
Masa de músculo esquelético		0,135	Tasa metabólica basal		0,144
			Masa libre de grasa		0,144

Fuente: elaboración propia.

de mayor impacto en el IMC, las cuales fueron circunferencias de cadera, cintura, cuello y peso, lo que corrobora una vez más que el IMC depende del volumen de los sujetos, sin importar características fundamentales como el género, la cantidad de grasa y músculo, entre otros; aunque

al ver la relación que presentan los indicadores de músculo con el IMC, los niveles de correlación si bien son positivos, son débiles.

Luego es apropiado afirmar que el IMC es más dependiente del nivel de grasa que del músculo, por ello, como herramienta diagnóstica

en obesidad es razonablemente adecuado, sin embargo, en rangos de sobrepeso o normopeso, esta herramienta pierde impacto en la caracterización de componentes dominantes que determinan el peso del individuo. Como se mencionó anteriormente, esto explica por qué es una herramienta sensible más no específica, pues los volúmenes altos de las circunferencias se asocian con un peso promedio bastante alto. Por otro lado, las medidas antropométricas varían según el género, la edad, la cantidad y la distribución de tejido graso subcutáneo, los cuales no se tienen en cuenta al medir el IMC y mucho menos favorecen el diagnóstico apropiado de la persona con obesidad, al igual que en el sobrepeso es difícil determinar si es por exceso de grasa (patológico) o por exceso de masa muscular (protector) (15).

Al considerar la masa grasa y en consecuencia el IMG, según los valores del estudio de Kelly *et al.* (10), logrando separar por género las variables antropométricas mayores fueron: perímetro de cuello, cintura y cadera; además, otras variables como grasa visceral tomaron gran relevancia, lo que se evidencia en la tabla 5; sin embargo, estas variables propias del tejido graso presentan una correlación menor (R^2) con el IMC (tabla 4), lo que indica que la interpretación para el diagnóstico de obesidad actual no tiene en cuenta de manera significativa a la grasa subcutánea.

Dos aspectos se deben mencionar: si bien es evidente que el IMG se correlaciona con variables de medición grasa, es muy importante destacar que este índice presenta una correlación considerablemente alta con los perímetros de cuello y cadera, incluso mejor que su correlación con tejido graso visceral (TGV), siendo incluso discretamente más importante en el género femenino. El TGV está directamente relacionado con el riesgo cardiometabólico (16). El segundo aspecto para destacar es el impacto que tiene el género sobre este índice, logrando determinar inclusivamente cuáles medidas antropométricas son más impactantes a nivel de grasa según el género. Así pues, en hombres el diámetro del perímetro abdominal se correlaciona con niveles altos de IMG, mientras que en mujeres esta correlación se encuentra muy estrecha con los perímetros de cuello y de cadera, lo cual es

esperable en este aspecto, y presenta una relación con distribución de grasa esperada según esta segmentación.

Resulta muy relevante tener estos perímetros, pues además del detalle, no se suele contar con la tecnología de mayor especificidad, como ocurre en la vasta mayoría de los consultorios de atención primaria y especializada. El tener mediciones antropométricas, además de IMC, ayudará al médico a realizar un acercamiento no solo a la corpulencia del sujeto, sino al contenido graso, así es el caso de mujeres con IMC en rangos de normalidad, pero con mediciones de cadera fuera de rangos, lo que debería advertir a ese profesional a tener una evaluación más profunda y al mismo tiempo analizar el tipo de acciones a tomar, esto también debería ocurrir en el paciente normopeso por IMC con perímetro abdominal elevado, cuya información ya conocida es de muy bajo nivel de aplicación. De esta manera se logra una mejor especificidad y sensibilidad para el adecuado y oportuno diagnóstico de obesidad, ciñéndose estrictamente con el peso en kilos de masa grasa, por lo tanto, es necesario valorar con mayor precisión el estado de sobrepeso/obesidad en la población general, para evaluar mejor los tipos de composición corporal y así evidenciar tempranamente el exceso de peso graso, que no necesariamente tiene relación con el peso corporal total y que puede acelerar las comorbilidades propias de esta enfermedad crónica.

De igual forma, al usar IMC es muy importante considerar el uso concomitante de mediciones antropométricas como son cuello, cintura y cadera, para hacer una caracterización algo más precisa del exceso de grasa, lo cual debe especificarse según el género.

Comprender adecuadamente el análisis de la composición corporal, más allá de los números de forma aislada con la incorporación de índices como el índice de masa grasa (IMG), el índice de masa libre de grasa (IMLG) y el índice de masa musculo esquelético (IMME), permite un adecuado diagnóstico.

Por último, se debe aclarar que la determinación de la estatura y el peso en función del IMC, la edad, el género y la antropometría a nivel ambulatorio no requieren de equipos costosos, accesibilidad

a instalaciones especializadas, entrenamiento riguroso o exposición a radiación, por tal razón, un adecuado examen físico donde se incluya la antropometría como otro signo vital esencial para la evaluación médica de la composición corporal es imperativo en esta población.

El presente estudio tiene fortalezas, primero, comparamos la composición corporal de los sujetos determinando diferentes variables con metodología homologada, utilizando diferentes índices validados a nivel internacional. Segundo, no hay estudios que determinen la correlación de las variables de mayor impacto sobre IMC e IMG, los demás estudios informaron sobre la masa absoluta de grasa y el tejido libre de grasa. Tercero, los datos son obtenidos de una fuente única, no susceptible de alteraciones en la toma de mediciones, disminuyendo el posible sesgo de medición y, así mismo y dado el número de controles de los individuos, disminuyen la posibilidad de desviaciones y estas últimas al aparecer, son fácilmente determinadas. De igual forma por la metodología usada, se evita el sesgo de observador, dando mayor confianza a los resultados informados. Por último, el número de la población analizada y los diferentes rangos de IMC, conforman una población heterogénea donde logramos enmarcar las correlaciones mencionadas, independiente de su IMC.

De igual forma, es importante establecer que se presentan ciertas limitaciones potenciales. Al no tener referentes y dado que las publicaciones al respecto no son abundantes, se puede presentar el sesgo de publicación; además, al tener una base de datos que solo contiene información de bioimpedanciometría, el no tener datos bioquímicos (perfil lipídico, glucosa, PCR, entre otros), dificulta establecer el riesgo cardiometabólico relacionado con la población evaluada y está claro que la determinación de IMG requiere de herramientas tecnológicas que no son de fácil acceso. Este aspecto, si bien no es una limitación, sí hace parte de una debilidad en la replicación de este análisis en niveles de atención básica en medicina, por lo que este estudio puede servir de herramienta para más estudios que logren desarrollar herramientas de fácil acceso, basado en antropometría para el seguimiento de los pacientes con exceso de grasa.

Conclusión

Este estudio muestra que el uso del IMC para identificar el exceso de adiposidad corporal de forma individual es sensible en población con índices elevados en rangos de obesidad, pero es muy poco sensible en población con sobrepeso o normopeso, pues este índice está determinado por el volumen que presenta el individuo a estudiar, dado que la correlación con variables de tejido graso es limitada. Por otro lado, el uso de IMG es específico para el diagnóstico de sobrepeso/obesidad, cuyas variables presentaron una mayor relación con la masa grasa, teniendo en cuenta el índice de determinación, que son: circunferencia media de cadera, circunferencia media de cuello y circunferencia media de abdomen, aunque según el grado de correlación es diferente de acuerdo con el género.

La relevancia de este estudio es el cálculo de masa grasa a partir de medidas antropométricas, para obtener el IMG y al ser este último específico para el diagnóstico de sobrepeso/obesidad, la implementación de cineantropometría en la consulta de paciente con obesidad es crucial para un adecuado abordaje del paciente, al no contar con la tecnología para determinar composición corporal.

Agradecimientos

El estudio fue apoyado por la dirección científica de la Clínica Las Américas Auna y la dirección de investigación de la Universidad Cesmag.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no contaron con fuentes de financiación para la realización de esta investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.* 2008;32(6):959–66. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11>
- [2] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
- [3] Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA.* 2013;309(1):87–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.185445>
- [4] Clin N, Suárez-Carmona MW, Sánchez-Oliver AJ, Suárez-Carmona W, Antonio C, Sánchez-Oliver J. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutr Clin Med.* 2018;XII(3):128–39.
- [5] WHO. WHO Technical Report Series 894: Obesity: preventing and managing the global epidemic; Ginebra, Suiza. World Health Organization; 2000. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
- [6] Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):1–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1356>
- [7] Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34(5):791–9. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>
- [8] Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 sept. 28;56(14):1113–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- [9] Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues – The biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012;3(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>
- [10] Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009;4(9):2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>
- [11] Rodríguez O. Metodología para el Desarrollo de Proyectos en Minería de Datos CRISP-DM. 2010. Disponible en: <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>
- [12] Wirth R. CRISP-DM : Towards a Standard Process Model for Data Mining. Disponible en: <http://cs.unibo.it/~danilo.montesi/CBD/Beatriz/10.1.1.198.5133.pdf>
- [13] Orallo JH, Ramírez MJ. Introducción a la Minería de Datos. España: Pearson Educación; 2004.
- [14] Whitney DG, Miller F, Pohlig RT, Modlesky CM. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy. *Int J Obes.* 2019;43(1):82–90. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0183-1>
- [15] Lyall DM, Celis-Morales C, Ward J, Iliodromiti S, Anderson JJ, Gill JM, *et al.* Association of body mass index with cardiometabolic disease in the UK biobank: A mendelian randomization study. *JAMA Cardiol.* 2017;2(8):882–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5804>
- [16] Liu J, Fox CS, Hickson DM, May WD, Hairston KG, Carr JJ, *et al.* Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: The Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5419–26. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1378>



Acompaña el mes de la diabetes



Nutrición especializada apta para personas con diabetes o hiperglucemia

- Sin azúcar añadido, sin fructosa y con maltodextrinas con bajos equivalentes de dextrosa (10 -12), que favorecen el control metabólico.¹⁻⁴
- 15 g de proteína por porción, con aislado de proteína de suero de leche como única fuente proteica, que apoya el mantenimiento de la masa muscular.^{5,6}
- Micronutrición especializada que favorece la cicatrización y fortalece el sistema inmune.^{7,8}



Registro sanitario INVIMA RSAD02188214.

Que la diabetes no detenga la pasión por vivir



www.boydorr.com



(601) 884 41 08 / (+57) 316 521 1458



help@boydorr.com



Boydorr Nutrition

Consulte a su médico o nutricionista

*Proteína de suero de leche

PROWHEY DM: Alimento en polvo de usos especiales diseñado para dar soporte nutricional enteral con sonda o vía oral a personas desnutridas o malnutridas pre y postquirúrgicos, críticos o clínicos, con diabetes o hiperglucemia, alto en proteína a base de aislado de proteína con fibra de avena.

Bibliografía: 1) American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 1):S11-66. 2) Miller M, et al. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2292-333. 3) Association AD 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Supl 1):S38-50. 4) Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 de la Asociación Americana de Diabetes. Disponible en https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2020/12/09/44.Supplement_1.DC1 2 crónicas. 1. a ed. Bogotá: Distribuna; 2020. 5) Joshua S. Carson; et al. Total Burn Care, Page: 287-300. ;2018. 6) Ferri A, et al. Mediators Inflamm.2017;7821672. 7) Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomized placebo controlled supplementation trials in humans. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(2):137-42. 8) Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Mar. 2013;7(1):31-52.

Este documento es de propiedad de BOYDORR S.A.S., por lo que su uso, reproducción, distribución requiere autorización previa y escrita por parte de dicha sociedad. Esta información no reemplaza la valoración del profesional de la salud ni la necesidad de decisiones clínicas adecuadas para cada caso.

Original article

Effectiveness of IDegLira in Type-2 Diabetes Patients During the COVID-19 Pandemic: A Teleconsultation Follow-up

Gustavo Adolfo Parra Serrano  ¹, María Paula Torres Langhammer ^{1,2},
Andrea Juliana Pinto Arias ^{1,2}, Sergio Serrano Gómez ¹

¹Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

²Hospital Militar de Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Parra GA, Torres MP, Pinto AJ, Gómez SS. Effectiveness of IDegLira in Type-2 Diabetes Patients During the COVID-19 Pandemic: A Teleconsultation Follow-up. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e740. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.740>

Recibido: 15/April/2022

Aceptado: 29/August/2022

Publicado: 19/October/2022

Abstract

Introduction: The current management of type 2 diabetes mellitus (T2D) requires a comprehensive approach to achieve goals, emphasizing treatment compliance through periodic surveillance.

Objective: The purpose of this study was to determine the effectiveness of insulin degludec/liraglutide therapy (IDegLira) on glycemic control in adults with T2D in a real-world setting, with follow-up care provided via teleconsultation during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods: Analysis of a real-world anonymized database of patients with T2D, treated in a specialized medical institution between March 2020 and March 2021. HbA1c levels and fasting blood glucose were evaluated at three and six months of follow-up.


Results: We included 61 patients between the age of 43 and 94 years. Most of the patients used oral antidiabetics (75.41%), 85.25% had insulin formulations (basal or basal-bolus), and half of the subjects (55.74%) had insulin-combined formulations. From an average level of HbA1c at baseline of 8.44% (SD 1.4), significant reductions were observed at three months (-0.48%, CI -0.10 to -0.86) and six months (-0.94%, CI -0.55 to -1.33), consistent with a decrease in fasting glycemia (-37.80 mg/dL, CI -21.62 to -53.97 at six months) and with an increase in the proportion of patients achieving glycemic goals. Insulin requirements (total daily dose) decreased on average 11.3 U (CI -6.59 to -16.01, p 0.00). No episodes of significant hypoglycemia were reported.

Conclusions: In the real world, IDegLira generated significant changes towards glycemic control in adults with T2D, with no reports of hypoglycemia for up to 6 months in the context of virtual medical care.

Keywords: Insulin degludec, IDegLira, liraglutide, type-2 diabetes.

Highlights:

- A notable aspect of this study concerns the optimal glycemic control response in a virtual care and monitoring environment, and in this regard, several studies have documented telemedicine support for glycemic control.
- Real-world studies have reported reductions in HbA1c with IDegLira in a range of 0.3% to 2.2%, showing a more significant effect if baseline glycemic control is poor.
- No significant hypoglycemia events were reported in this follow-up, as is expected due to the mechanisms of action of insulin degludec and GLP1a, in accordance with the lower incidence of this adverse event compared with the insulin regimens.

 **Corresponding author:** Gustavo Adolfo Parra, Calle 158 # 20 -55, Consultorio 408 Floridablanca, Santander, Colombia. E-mail: gparra_serrano@hotmail.com

Efectividad de IDegLira para el manejo de la diabetes tipo 2 durante la pandemia Covid -19: un seguimiento a través de teleconsulta

Resumen

Introducción: El manejo actual de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) requiere un abordaje integral para el logro de los objetivos, enfatizando en el cumplimiento del tratamiento a través de la vigilancia periódica.

Objetivo: El propósito de este estudio fue determinar la efectividad de la terapia con insulina degludec/liraglutida (IDegLira) en el control glucémico en adultos con DT2, en un entorno real con atención de seguimiento proporcionada por teleconsulta durante la pandemia de COVID-19.

Materiales y métodos: Análisis de una base de datos anonimizada del mundo real, de pacientes con DT2 tratados en una institución médica especializada entre marzo de 2020 y marzo de 2021. Se evaluaron los niveles de HbA1c y la glucosa en sangre en ayunas a los tres y seis meses de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes entre 43 y 94 años. La mayoría de los pacientes usaban antidiabéticos orales (75,41%), el 85,25% tenían formulaciones de insulina (basal o basal-bolo) y la mitad de los sujetos (55,74%) tenían formulaciones de insulina combinada. A partir de un nivel medio de HbA1c al inicio del 8,44 % (DE 1,4), se observaron reducciones significativas a los tres meses (-0,48 %, IC -0,10 a -0,86) y a los seis meses (0,94 %, IC -0,55 a -1,33), consistente con una disminución de la glucemia en ayunas (-37,80 mg/dL, IC -21,62 a -53,97 a los seis meses) y con un aumento en la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos glucémicos. Los requerimientos de insulina (dosis diaria total) disminuyeron en promedio 11,3 U (IC -6,59 a -16,01, p 0,00). No se informaron episodios de hipoglucemia significativa.

Conclusiones: En el mundo real, IDegLira generó cambios significativos hacia el control glucémico en adultos con DM2, sin reportes de hipoglucemia hasta por 6 meses en el contexto de atención médica virtual.

Palabras clave: insulina degludec, IDegLira, liraglutida, diabetes tipo 2.

Destacados

- Un aspecto importante de este estudio, hace referencia a la respuesta óptima del control glucémico en un entorno virtual de atención y monitoreo, se debe tener en cuenta que varios estudios han documentado el apoyo de la telemedicina para el control glucémico.
- Los estudios del mundo real informaron reducciones en HbA1c con ldegLira, en un rango de 0.3% a 2.2%, mostrando un efecto más significativo si el control glucémico inicial es deficiente.
- No se reportaron eventos significativos de hipoglucemia en este seguimiento, como era de esperar por los mecanismos de acción de la insulina degludec y GLP1a, de acuerdo con la menor incidencia de este evento adverso en comparación con los regímenes de insulina.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a chronic disease with a growing prevalence and increased premature mortality associated (1). The burden of this disease implies a deterioration of health-related quality of life, complications and comorbidities, and a substantial socioeconomic burden with increased use of health care resources and costs (2).

Clinically, glycosylated hemoglobin (HbA1c) $\leq 7\%$ is associated with reducing the risk of micro and macrovascular complications, and potentially lowering the risk of related mortality (3). Therapeutic adherence plays a critical role in the success of glycemic control. Non-adherence and

non-persistence with therapies and interventions, have been barriers to achieving goals in T2D. Observational studies report adherence rates between 38% and 93% (4), with the persistence of 56% and treatment interruptions in approximately one-third of patients (5), depending on the type of pharmacological therapy.

During the COVID-19 pandemic, ensuring medication intake at prescribed doses, intervals, and frequency, and the compliance of complementary interventions in T2D, has been challenging. Self-care and patient adherence with therapy have required follow-up in less traditional care settings such as teleconsultations. Remote care activities are part of a recently promoted strategy to provide efficient, timely, and continuous health

and medical care to the population, particularly those with chronic diseases (6).

New modalities of outpatient care in T2D seem more convenient today; however, the results of disease management in virtual settings vary according to patients' therapeutic needs. The complexity of treatment regimens, the perception of benefit, the occurrence of adverse events, and the cost of medication, influence the adherence to treatment and, consequently, the scope of glycemic control (7). New dual formulations of anti-diabetics in more favorable regimens have shown improved results against the efficacy and safety of their single components. The combination of second-generation long-acting insulin (Degludec), with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (aGLP1) (Liraglutide), has been extensively evaluated in several populations of patients with T2D as part of phase 3 DUAL clinical trial program. Therefore, showing benefits in the decline of the HbA1c and the weight with a lower risk of hypoglycemia, and a significantly lower requirement of insulin (8–11).

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) therapy on glycemic control in adults with T2D in a real-world setting with follow-up care provided via teleconsultation.

Materials and Methods

An observational, real-world retrospective study was conducted, based on secondary data from an institutional database. We included adult patients with T2D being treated with IDegLira standard management between March 2020 and March 2021, with at least three months of follow-up. Pregnant women and patients with diabetic gastroparesis were excluded. The Institutional Ethics committee approved the study protocol.

The primary outcome, was the change in glycosylated hemoglobin (HbA1c) level at three and six months follow-up. Secondary outcomes included changes in fasting glycemia, triglycerides, LDL levels, insulin dose, and self-reported hypoglycemia events during treatment with IDegLira.

The study drug, IDegLira, was prescribed (dose and titration) according to individualized medical criteria. (12) Regarding the dose, for patients who were not managed with insulin, the dose used was standard (it started with 15 units), and in those patients who were managed with insulin, what was done was a decrease of 50% of the total dose of insulin, and from there the titration begins.

The clinical information was extracted from institutional anonymized electronic records stored in a validated electronic database. Demographic variables (age and sex); previous anti-diabetic medication (doses, insulin type, and other therapies for diabetes); clinical and paraclinical variables used to evaluate therapy, such as weight (in kilograms), HbA1c, fasting glycemia, cholesterol, triglycerides, were recorded; as well as hypoglycemic events.

The follow-up of the patients was carried out by teleconsultation. During this, patients were given information on the correct use of the medication, in addition, diet and exercise recommendations were given, as in the face-to-face consultations carried out prior to the COVID-19 pandemic.

Central tendency and dispersion measures were calculated for quantitative variables according to their distribution (Shapiro Wilks test), qualitative variables were represented as absolute and relative frequencies with confidence intervals. To estimate the mean or median differences, we used the Kruskal Wallis test, and for qualitative variables, we used the Chi2 test, with an alpha of 0.05. The data was analyzed using the Stata v. 15 statistical software.

Results

Sixty-one adult patients with T2D treated with IDegLira who met the selection criteria were included. Only complete follow-up of HbA1c from 47 to 3 months and 44 to 6 months. Demographic and baseline clinical and paraclinical characteristics of patients are described in Table 1. Most participants were women, and the average age was 66.6 ± 9.3 years. About 85.25% of the patients were insulin users, and 75.41% received oral antidiabetics (OAD), mainly metformin and

DPP4 inhibitors. More than half of the patients were receiving combined OAD and insulin therapy (55.74%). The daily insulin dose used before treatment with IDegLira was 41.18 units \pm 20.40

(range 12 to 95 U). Regarding baseline laboratory measurements, the average fasting glycemia was 149.15 mg/dL \pm 56.15, and the mean HbA1c at the beginning was 8.44% \pm 1.45%.

Table 1. Baseline characteristics of patients in this study

	Overall
	n=61
Sex, female, n (%)	36 (59,02)
Age (y), Mean [Range]	66,6 [43 to 94]
Body weight (kg), mean [SD]	76,11 [11,45]
Fasting glycemia (mg/dL), mean [SD]	149,15 [56,15]
HbA1c (%), mean [SD]	8,44 [1,45]
Total cholesterol, mean [SD]	159,53 [44,91]
Triglycerides, mean [SD]	204,05 [108,84]
Basal LDL, mean [SD]	79,92 [38,74]
Basal HDL, mean [SD]	39,7 [11,13]
Previous medication	
Oral antidiabetics, n (%)	
None	15 (24,59)
1	28 (45,9)
2	18 (29,51)
Metformin, n (%)	22 (36,07)
DPP4 inhibitors, n (%)	13 (21,31)
SGLT2 inhibitor, n (%)	12 (19,67)
GLP1a, n (%)	8 (13,11)
Sulfonylureas, n (%)	0 (0)
Insulin, n (%)	52 (85,24)
Oral antidiabetics + insulin, n (%)	34 (55,74)
Basal insulin, n (%)	33 (54,1)
Basal bolus insulin, n (%)	15 (24,59)

Note: DPP4 Dipeptidyl Peptidase-4, GLP1-RA Glucagon-like peptide-1 agonists, SGLT2 sodium-glucose cotransporter type 2

Source: The authors.

Outcomes at three and six months are presented in Tables 2 and 3, respectively. At the 3-month follow-up, a statistically significant decrease in HbA1c levels was recorded (-0.48%, CI -0.10 to -0.86), a trend that continued at six months (-0.94%, CI -0.55 to -1.33). Similarly, fasting glycemia had a significant decrease at both

three- and six-months follow-up (-17.17 mg/dL [-0.83 to -33.51] and -37.80 mg/dL [-21.62 to -53.97], respectively). Before treatment with IDegLira, 10% of the patients had reached Hb1Ac targets (Hb1Ac <7%). At the three- and six-month treatment with this drug, 19.15% and 43.18% of patients reached this target.

Table 2. Change in clinical and biochemical parameters at three months of treatment with IDegLira

Characteristics	N	At baseline	At 3 months	Mean difference (CI 95%)	p value
HbA1c (%), [SD]	47	8.26 [1.2]	7.78 [0.99]	-0.48 (-0.10 to -0.86)	0.0139
Fasting glycemia (mg/dL), Mean [SD]	41	142.26 [45.4]	125.1 [33.76]	-17.17 (-0.83 to -33.51)	0.0400
HbA1c < 7%		10%	19%		0.1761

Note: CI confidence interval, N number of patients in each subgroup

Source: The authors.

Table 3. Change in clinical and biochemical parameters at six months of treatment with IDegLira

Characteristics	N	At baseline	At 6 months	Mean difference (CI 95%)	p value
HbA1c (%), [SD]	44	8.35 [1.34]	7.42 [0.92]	-0.94 (-0.55 to -1.33)	0.0039
Fasting glycemia (mg/dL), Mean [SD]	39	146.4 [45.4]	108.6 [36.42]	-37.80 (-21.62 to -53.97)	0.0000
Total daily insulin dose (units), [SD]	53	38,43 [22.33]	27.13 [11.87]	- 11.3 (-6.59 to -16.01)	0.0000
HbA1c < 7%		10%	43%		0.0001

Note: CI confidence interval, IQR interquartile range, N number of patients in each subgroup

Source: The authors.

After six months of treatment with IDegLira, the insulin requirement decreased by an average of 11.3 U (CI -6.59 to -16.01) of TDD (total daily dose) ($p < 0.00$). Reductions in weight, total cholesterol, triglycerides, and LDL levels were also observed. However, more than 50% of the data from these variables were missing and therefore, not included. At the end of the follow-up (six months), 59 patients continued treatment IDegLira with an average dose of 26.54 units (± 11.5), ranging doses from 10 to 70 units.

Only one patient reported hypoglycemia (blood sugar test of 70 mg/dL), and no patients reported significant hypoglycemia (less than 54 mg/dL).

Discussion

There is substantial evidence on the benefit of optimizing metabolic control in T2D to reduce the risk of disease-related micro and macrovascular complications. The lack of initiation or intensification of therapy when indicated, known as clinical inertia, has a high burden on the effectiveness of care in T2D (13). Although clinical practice guidelines recommend monitoring HbA1c levels every three months, and intensifying drug therapies to achieve glycemic targets, real-world studies show that glycemic control in patients with diabetes is usually inadequate with high clinical inertia rates reported in the treatment of T2D. Studies have found that two out of three patients with poor glycemic control (HbA1c $>7\%$), do not receive early treatment intensification (e.g., increased dose or addition of oral anti-diabetic agents, the addition of GLP1a, or the addition of insulin) within six months of the failure of oral anti-diabetic agents (14,15). A recent systematic review found that, after a HbA1c measurement above the target, the median time to treatment intensification was one year or more (16).

The suboptimal management of diabetes evidenced in practice, requires compliance with evidence-based indications for pharmacological treatment, and a broad understanding of the therapeutic arsenal available; particularly the advantages that the latest therapeutic classes and combinations can offer to achieve the

appropriate glycemic objective on each individual. Recently, the GLP1a has been highlighted for its results in glycemic control, weight reduction, and cardiovascular benefits. Studies of liraglutide (17) have shown significant reductions in the incidence of major cardiovascular events (MACE) and cardiovascular death, encouraging its use in patients with poor metabolic control despite other therapeutic strategies. IDegLira combines degludec (a second-generation long-acting insulin analog) and liraglutide (a long-acting GLP1a) in a single formulation to enhance its components' effectiveness with complementary mechanisms of action (18).

The DUAL clinical trial program evaluated the safety and efficacy of IDegLira in patients with T2D in different clinical and therapeutic conditions. The DUAL V study (19), compared it with insulin glargine alone, finding a significant decrease in HbA1c, and weight loss with a lower risk of hypoglycemia using IDegLira. The DUAL VII (20) study, compared the use of basal-bolus insulin versus IDegLira, showing the non-inferiority of the latter in decreasing HbA1c, with a lower risk of hypoglycemia and, significant weight loss in contrast to weight gain in the basal-bolus group, in addition to a significantly lower insulin requirement (TDD) in the intervention arm (40 IU versus 84 IU, mean difference -44.5, CI95% -48.3, -40.7). Similarly, the DUAL VIII (21) study compared IDegLira response duration to that of insulin glargine in patients with uncontrolled T2D receiving OAD, finding that injectable therapy resulted in fewer patients requiring intensification of treatment, a longer duration of the glycemic control effect and, a 44% decrease in the rate of hypoglycemia. All in all, suggesting a potential reduction in the burden of disease and improvement of long-term outcomes.

Real-world studies have reported reductions in HbA1c with IDegLira in a range of 0.3% to 2.2% (22), showing a more significant effect if baseline glycemic control is poor. These results are consistent with our findings, where the mean reduction from an average level of Hb1Ac of 8.4% was 0.5%. Farther, IDegLira studies have also shown changes in insulin requirements. Hence, our study highlights the total daily dose reduction

(mean 11.3 U, CI -6.59 to -16.01, p 0.00).

A favorable effect on the weight of T2D patients treated with IDegLira, has been observed with reductions between 0.7 and 6.76 kg (23,24). Weight changes were not evaluated in our study due to the modality of care, but we assumed, based on the evidence, that subjects might have shown a reduction in weight due to the integral metabolic management given.

No significant hypoglycemia events were reported in this follow-up, as is expected due to the mechanisms of action of insulin degludec and GLP1a, in accordance with the lower incidence of this adverse event compared with the insulin regimens, both in clinical trials and observational studies (25).

Another notable aspect of this study, concerns the optimal glycemic control response in a virtual care and monitoring environment, and in this regard, several studies have documented telemedicine support for glycemic control (26). A meta-analysis was conducted to evaluate the effectiveness of telemedicine (teleconsultation and telemonitoring), compared to usual care in patients with diabetes (27). From 42 randomized trials with information from 6,170 participants (3,042 in the intervention), a significantly higher average reduction of HbA1c was reported in telemedicine groups, especially in patients with T2D (g Hedges -0.48, p <0.001), compared to patients with type 1 diabetes. Telemedicine results were higher in older patients (> 50 years of age) and with a longer duration of therapy (>6 months). These findings are particularly relevant, along with what has been stated in this study, as they suggest that, in a restrictive interaction scenario such as the COVID-19 pandemic, teleconsultations can be very useful for people with T2D.

As previously mentioned, in many patients with diabetes, glycemic control remains suboptimal despite the introduction of hypoglycemic therapies that are effective. In order to address this problem, in addition to therapeutic inertia, aspects of health care services and other related to patients, must be considered. In a telemedicine

context, barriers must be widely considered in terms of therapeutic adherence, self-management of the disease, and complementary interventions in patients with diabetes to achieve the integral goals required in the disease, and thus, maintain them in virtual care settings.

This study has limitations inherent to an observational follow-up of a single care center with a small sample size. Due to the remote nature of monitoring, some variables of interest were not considered or not adequately evaluated, limiting a comprehensive analysis of results or the inclusion of potential confounding or bias factors. However, the findings here are considered relevant in addition to evidence of glycemic control, in particularly challenging settings of care in chronically difficult-to-control patients.

Conclusions

The results of this study confirm the efficacy of IDegLira in patients with T2D who require intensification of therapy to achieve therapeutic objectives, demonstrating advances towards glycemic control, reduction of insulin requirements, and absence of episodes of significant hypoglycemia. All this is in the context of virtual attention and monitoring. One of our concerns was that, being a follow-up by teleconsultation, the results were underestimated, but our study shows that during the pandemic it was possible to carry out an effective virtual follow-up and, in that scenery, IDegLira showed effective results that are compatible with other studies carried out.

Funding sources

Medical writing of this work was supported by Novo Nordisk. The funders had no role in study design, collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation, or decision to publish.

Conflict of interest

None reported by the authors.

References

- [1] World Health Organization. Diabetes. Key facts. [Internet]. World Health Organization; 2021 [updated 2021 Sept 16; cited 2022 Oct15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of illness in type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(9-a Suppl):S5-13. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s5>
- [3] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
- [4] Krassl, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med.* 2015;32(6):725-37. <https://doi.org/10.1111/dme.12651>
- [5] Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, *et al.* Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1283-96. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1053048>
- [6] Shaw SE, Cameron D, Wherton J, Seuren LM, Vijayaraghavan S, Bhattacharya S, *et al.* Technology-Enhanced consultations in diabetes, cancer, and heart failure: protocol for the qualitative analysis of remote consultations (QuARC) project. *JMIR Res Protoc.* 2018;7(7):e10913. <https://doi.org/10.2196/10913>
- [7] Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005;118(5):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.04.012>
- [8] Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, *et al.* Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *Jama.* 2016;315(9):898-907. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1252>
- [9] Gough S, Bode B, Woo V, Rodbard H, Linjawi S, Zacho M, *et al.* One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):965-73. <https://doi.org/10.1111/dom.12498>
- [10] Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, *et al.* Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885-93. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70174-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70174-3)
- [11] Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, *et al.* Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1009-16. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>
- [12] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S98-110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- [13] Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, *et al.* Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review.

- Diabetol Metab Syndr. 2020;12(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00559-7>
- [14] Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Ji X, Kong SX, Milinovich A, *et al.* Clinical inertia in type 2 diabetes management: evidence from a large, real-world data set. *Diabetes Care.* 2018;41(7):e113-4. <https://doi.org/10.2337/dc18-0116>
- [15] Pantalone KM, Wells BJ, Chagin KM, Ejzykiewicz F, Yu C, Milinovich A, *et al.* Intensification of diabetes therapy and time until A1C goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1527-34. <https://doi.org/10.2337/dc16-0227>
- [16] Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, *et al.* Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):427-37. <https://doi.org/10.1111/dom.13088>
- [17] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- [18] Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2012;5:165-174. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S27528>
- [19] Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, *et al.* Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(9):898-907. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1252>
- [20] Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, *et al.* Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1009-16. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>
- [21] Aroda VR, González-Galvez G, Grøn R, Halladin N, Haluzík M, Jermendy G, *et al.* Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):596-605. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30184-6)
- [22] Egede LE, Bogdanov A, Fischer L, Da Rocha Fernandes JD, Kallenbach L. Glycemic Control Among Patients Newly Prescribed IDegLira Across Prior Therapy Group in US Real-World Practice. *Diabetes Ther.* 2020;11(7):1579-89. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00850-w>
- [23] Zoltan T, Balázs B, Mónika K, András G, Varkonyi T. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(5):1869-78. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8>
- [24] Gangopadhyay KK, Majumdar S, Sinha B, Kovil R, Baruah MP. IRWIS (IDegLira Real world Indian Study): A Real-World Observational Study for Use of IDegLira In Indian Patients. *Endocr Metab Sci.* 2020;1(3-4):100057-100057. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100057>
- [25] Hermione P, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):954-62. <https://doi.org/10.1111/dom.13182>

- [26] Marcolino M, Maia J, Alkmim M, Boersma E, Ribeiro A. Telemedicine application in the care of diabetes patients: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:S55-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079246>
- [27] Tchero H, Kangambega P, Briatte C, Brunet-Houdard S, Retali G-R, Rusch E. Clinical effectiveness of telemedicine in diabetes mellitus: a meta-analysis of 42 randomized controlled trials. *Telemed E-Health.* 2019;25(7):569-83. <https://doi.org/10.1089/tmj.2018.0128>

Revisión sistemática

Consumo de azúcar y eventos cardiovasculares mayores: revisión sistemática

Sebastián Felipe Sierra Umaña ¹, Andrés Garcés Arias ², Sebastián Salinas Mendoza ³,
Cristian Alejandro Castillo Rodríguez ⁴, Juan Pablo Álzate Granados ⁵

¹Clínica Reina Sofia Colsanitas S. A., Bogotá, Colombia

²Clínica León XIII IPS Universitaria, Medellín, Colombia

³Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁴Baylor College of Medicine, Houston, Estados Unidos

⁵Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sierra-Umaña SF, Garcés-Arias A, Salinas-Mendoza S, Castillo-Rodríguez CA, Álzate-Granados JP. Consumo de azúcar y eventos cardiovasculares mayores: revisión sistemática. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e681. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.681>

Recibido: 08/Septiembre/2021

Aceptado: 13/Julio/2022

Publicado: 27/Octubre/2022

Resumen

Contexto: factores dietarios poco saludables se han asociado con el aumento del riesgo cardiovascular y uno de ellos es el consumo de azúcar.

Objetivo: búsqueda, evaluación y análisis de la mejor evidencia disponible sobre el consumo de azúcar y los mayores desenlaces cardiovasculares.

Metodología: revisión sistemática de la literatura que consistió en la evaluación cuantitativa entre consumo de azúcar y alguno de los siguientes eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal). Se incluyeron participantes mayores de 18 años no gestantes, sin cardiopatías congénitas.


Resultados: se incluyeron 31 estudios primarios (27 estudios de cohortes y 4 estudios de casos y controles), 21 evaluaron el consumo de azúcar y el infarto agudo de miocardio, 12 el consumo de azúcar y accidente cerebrovascular y 6 consumo de azúcar y muerte cardiovascular. Para los 3 desenlaces, los resultados fueron controversiales, sin embargo, con significancia estadística en varios estudios para la asociación en cuestión al evaluarse el consumo de azúcar por carga glucémica, índice glucémico, carbohidratos totales, entre otros.

Conclusiones: si bien la evidencia es contradictoria, esta sugiere de forma consistente a partir de estudios de cohorte que los carbohidratos con alto índice glucémico, azúcares añadidos y bebidas azucaradas, aumentan el riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio, ataque cerebrovascular y muerte cardiovascular.

Palabras clave: azúcares, sacarosa, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular.

Destacados

- Aunque hubo resultados contradictorios, las asociaciones con mayor consistencia y significancia estadística entre consumo de azúcar y desenlaces mayores cardiovasculares se obtuvieron de variables específicas como consumo de carbohidratos refinados, azúcares añadidos, carbohidratos con alto índice glucémico y bebidas azucaradas.
- El consumo de carbohidratos con alto índice glucémico y bebidas azucaradas se asocia de manera consistente con el riesgo de presentar infarto agudo de miocardio.
- Dietas con un alto índice glucémico en sus componentes se asocian con el riesgo de presentar ataque cerebrovascular isquémico y hemorrágico.
- A mayor consumo de azúcar añadido, y particularmente de bebidas azucaradas, hay mayor riesgo de muerte cardiovascular.

 **Correspondencia:** Sebastián Felipe Sierra Umaña, avenida calle 127 # 20-78, Clínica Reina Sofia Colsanitas S. A., Bogotá, Colombia. Correo-e: sfsierrau@unal.edu.co

Sugar consumption and major cardiovascular events: systematic review

Abstract

Background: Unhealthy dietary factors have been associated with increased cardiovascular risk, one of them; sugar consumption.

Purpose: Search, evaluation and analysis of the best available evidence on sugar consumption and major cardiovascular outcomes.

Methodology: Systematic review of the literature. Quantitative evaluation between sugar consumption and one of these major cardiovascular events (cardiovascular death, acute non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke). Participants older than 18 years were included no pregnant and no congenic cardiac disease.

Results: We included 31 primary studies (27 cohort studies and 4 case-control studies). Twenty-one evaluated the consumption of sugar and acute myocardial infarction, 12 consumption of sugar and stroke and 6 consumptions of sugar and cardiovascular death. For the 3 outcomes the results were controversial, however, with statistical significance in several studies for the association in question, when evaluating sugar consumption by glycemic load, glycemic index, total carbohydrates, among others.

Conclusion: Although evidence is controversial, it consistently suggests according cohort studies mainly that carbohydrates with high glycemic index, added sugars and sugary drinks, increase the risk of presenting major cardiovascular adverse events such as acute myocardial infarction, stroke and cardiovascular death.

Keywords: Sugars, sucrose, cardiovascular diseases, myocardial infarction, stroke.

Highlights

- Although there were contradictory results, the most consistent and statistically significant associations between sugar consumption and major cardiovascular outcomes were obtained for specific variables such as consumption of refined carbohydrates, added sugars, high-glycemic index carbohydrates, and sugar-sweetened beverages.
- Consumption of high glycemic index carbohydrates and sugar-sweetened beverages is consistently associated with the risk of acute myocardial infarction.
- Diets with a high glycemic index in their components are associated with the risk of ischemic and hemorrhagic stroke.
- The higher the consumption of added sugar, particularly sugar-sweetened beverages, the greater the risk of cardiovascular death.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Colombia (1) y el mundo (2). Los costos por atención de pacientes con enfermedad cardiovascular y las pérdidas económicas por muerte y discapacidad en población laboralmente activa son enormes (2). En las últimas dos décadas, la mortalidad por estas enfermedades en países ricos de Europa y Norteamérica ha disminuido gracias a mejores protocolos de atención de urgencias cardiovasculares y el desarrollo de programas de prevención, con énfasis en un mejor control de hipertensión, dislipidemia y tabaquismo (3), viéndose opacada por el aumento global en obesidad y diabetes, factores de riesgo reconocidos para enfermedad cardiovascular (4). La disminución en la mortalidad por estas causas en países ricos contrasta con el aumento de esta en países pobres y de medianos recursos, los cuales actualmente soportan el 80% de la carga de enfermedad (5).

Factores dietarios poco saludables se han asociado con el aumento de riesgo de obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad cardiovascular, sin embargo, las recomendaciones en alimentación saludable de guías de práctica clínica están basadas en pocos estudios de alta calidad, sugiriendo dietas bajas en sal, grasas saturadas, grasas "trans" y azúcar, sin reconocer el verdadero peso estadístico de cada factor dietario (6-12).

Los carbohidratos son la principal fuente energética alimentaria para los humanos, sobre todo en países pobres y recientemente se han publicado diferentes estudios que relacionan las dietas ricas en carbohidratos, consumo de azúcar y, en particular, bebidas azucaradas como factor de riesgo preponderante para el desarrollo de obesidad, diabetes y muerte cardiovascular (13, 14).

El objetivo del presente estudio es evaluar el consumo de azúcar como factor de

riesgo independiente para presentar eventos cardiovasculares mayores mediante una revisión sistemática de la literatura. Se busca identificar poblaciones de mayor riesgo cardiovascular asociado al consumo de azúcar, así como ofrecer a la población general educación e información de alta calidad sobre el consumo de azúcar y sus potenciales efectos deletéreos para la salud cardiovascular.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, la cual consistió en la búsqueda, la evaluación y el análisis sistemático de estudios originales, principalmente de cohorte prospectiva y retrospectiva, y estudios de casos y controles que describían la asociación entre consumo de azúcar y alguno de los siguientes eventos cardiovasculares mayores: muerte cardiovascular (MCV), infarto agudo de miocardio no fatal (IAM) o accidente cerebrovascular no fatal (ACV), mediante medidas de asociación que permitan cuantificar la asociación acorde al diseño de cada estudio a incluirse (OR, RR, HR). Durante cada fase del estudio se hicieron pruebas piloto para analizar y disminuir la variabilidad inter-investigador en el desarrollo del estudio. El trabajo fue aprobado por el comité de ética médica de la Universidad Nacional de Colombia acorde con las normas vigentes.

Criterios de inclusión y exclusión

Población mayor de 18 años a quienes se les determinó de manera cuantitativa su consumo de azúcar y su potencial relación por medio de medidas de asociación con el aumento de riesgo de desenlaces mayores cardiovasculares. Fueron excluidos gestantes e individuos con cardiopatías congénitas, además, se excluyeron revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios realizados en animales.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda independiente en las bases de datos: OVID-Medline, Embase, Lilacs y The Cochrane Library, la cual se restringió a los idiomas inglés y español y se incluyeron estudios

sin límite de año de publicación. Se realizó la búsqueda de literatura gris en la base de datos Open Grey, sobre congresos afines al tema de estudio y referencias de artículos evaluados durante el proceso. La última actualización de la búsqueda de literatura fue realizada en octubre del 2019.

Selección de los estudios

Dos grupos independientes, cada uno compuesto por un residente de tercer año de la Especialidad de Medicina Interna y un estudiante de pregrado de último año del programa de Medicina General, revisaron los títulos y los resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda sistemática (12480 estudios), seleccionando entre ellos los que potencialmente respondían la pregunta de investigación, excluyéndose la mayoría por no cumplir los criterios de inclusión, duplicación o temática no relacionada con la pregunta de investigación. Posteriormente, se realizó una reunión entre los dos grupos para la conciliación de las discrepancias de los estudios seleccionados y así sintetizar el total a descargarse para una evaluación en detalle, los cuales fueron validados nuevamente por los mismos grupos independientes para, en una segunda reunión de consenso, determinar los estudios definitivos a incluirse en la revisión sistemática. Estos estudios definitivos fueron expuestos a evaluación metodológica y de calidad por medio de escalas diseñadas para este fin, lográndose así la clasificación de cada estudio acorde a su probabilidad de sesgos y, por ende, determinando su relevancia para la revisión sistemática.

Extracción de datos

La extracción de los siguientes datos se realizó en Microsoft Excel: tamaño de población, edad, género, tipo de población, características alimentarias en términos de porcentaje de carbohidratos, discriminación de carbohidratos por índice glucémico, carga glucémica, consumo de bebidas azucaradas y otros factores dietarios asociados directamente a consumo de "azúcar", índice de masa corporal, medidas de asociación de análisis multivariado y de subgrupos de interés.

Evaluación metodológica

Todos los estudios incluidos (cohortes prospectivas, casos y controles) fueron evaluados por medio de las listas de chequeo "Sign" (lista independiente para cada tipo de estudio) (16), permitiendo clasificarlos en alguna de las siguientes tres categorías acorde a su riesgo de sesgos y calidad metodológica: baja, aceptable o buena calidad.

primarios (27 estudios de cohortes prospectivas y 4 estudios de casos y controles) fueron incluidos para la revisión y el análisis final, 23 presentaron una buena calidad metodológica, 8 aceptable y ninguno baja. La mayoría de los estudios se descartaron al aplicar criterios de inclusión y exclusión, mientras que algunos pocos fueron excluidos por duplicación. No se encontraron estudios clínicos aleatorizados que respondieran la pregunta de investigación.

Resultados

Se encontraron 12 480 artículos en la búsqueda inicial (figura 1). De estos, 31 estudios

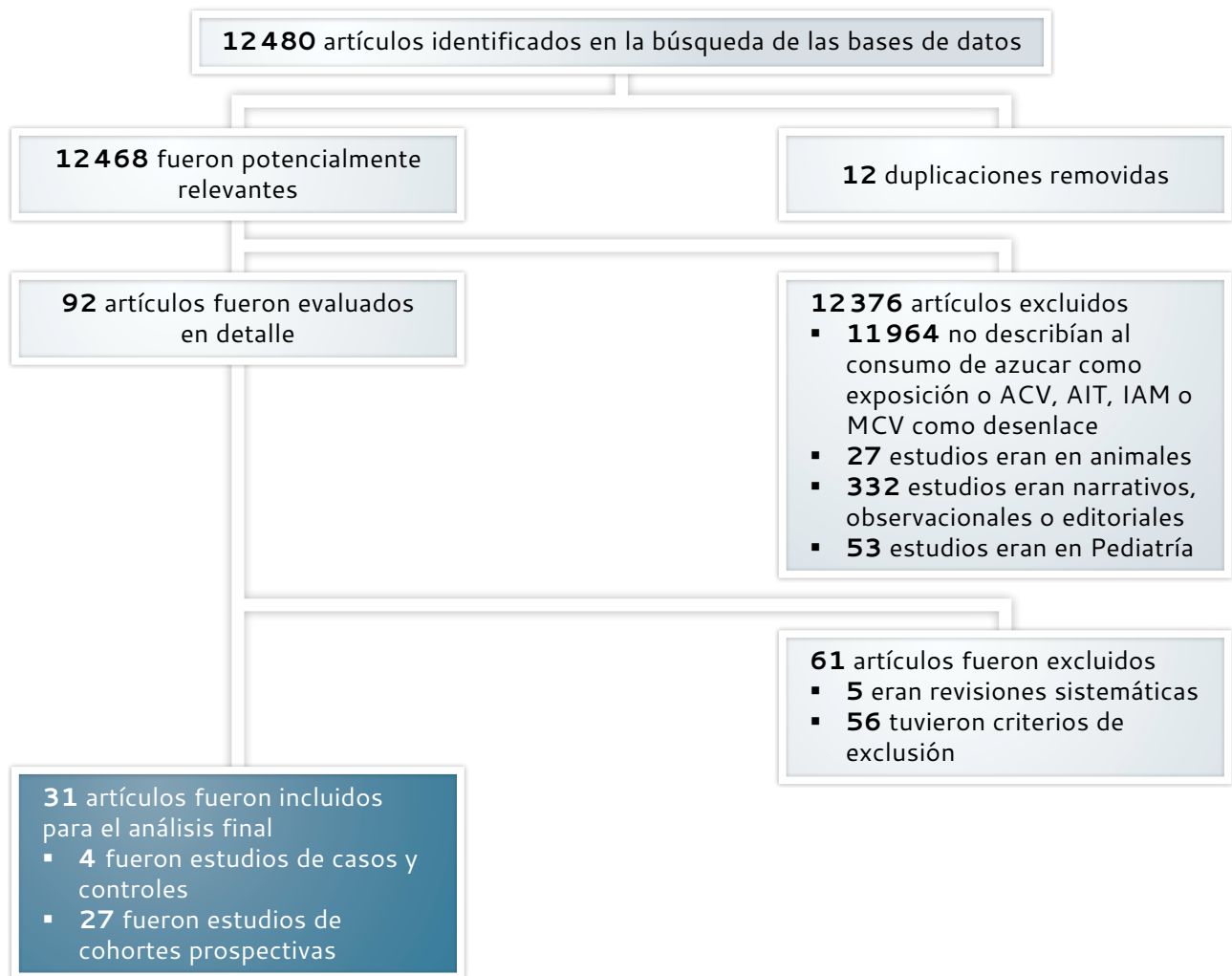


Figura 1. Selección de fuentes

Fuente: elaboración propia.

Consumo de azúcar e IAM

21 estudios evaluaron el consumo de azúcar como el potencial factor de riesgo para presentar IAM; 19 de cohorte prospectiva y 2 estudios de casos y controles, con una cantidad total de participantes de 648 092 (figura 2).

El consumo de carbohidratos totales mostró una significancia estadística respecto a su asociación con el desarrollo de eventos coronarios en 5 estudios (17, 24, 25, 28 y 46), siendo el estudio de cohorte prospectiva de Yu *et al.* (17) el de mayor asociación con un HR de 2,88 (IC 95% 1,44–5,78). En 6 estudios no se estableció una significancia estadística (13, 27, 29, 31, 38 o 39). Dentro de los estudios que sí evidenciaron una asociación significativa, 4 tenían buena calidad metodológica y 1 aceptable, describiéndose en dos de ellos que la asociación se encontraba presente solamente con consumo de carbohidratos de alto índice glucémico (25 y 28); RR de 1,68 (IC 95% 1,02–2,75) en el estudio de Sieri *et al.* (25) y HR de 1,33 (IC 95% 1,08–1,64) en el de Jakobsen *et al.* (28).

Los estudios de Bahadoran *et al.* (30) y Warfa *et al.* (33) evaluaron como factor de riesgo cardiovascular el consumo de fructosa añadida y sacarosa respectivamente, evidenciando una asociación significativa con riesgo de IAM; HR de 1,81 (IC 95% 1,04–3,15) (30) y HR de 1,37 (IC 95% 1,13–1,66) (33). Solo el consumo de fructosa añadida y no de fructosa natural en el estudio de Bahadoran *et al.* se asoció con un aumento de riesgo cardiovascular (30).

En 3 estudios se respalda la asociación entre carga glucémica y eventos coronarios (17, 25 y 27); RR de 1,87 (IC 95% 1,01–3,53) en el estudio más representativo realizado por Yu *et al.* (17); en contraparte, 4 estudios no encontraron evidencia que sustente dicha asociación (18, 20, 24 o 43). La calidad metodológica de los estudios a favor de la asociación es buena, mientras que solo uno de los estudios que no mostraron significancia estadística presentó una buena calidad metodológica.

El índice glucémico como factor de riesgo para eventos coronarios fue evaluado en 8 estudios (17, 18, 19, 20, 24, 26, 27 y 43), de los cuales, el de Beulens *et al.* (27) encontró una asociación significativa con HR de 1,33 (IC 95% 1,07–1,67), sin embargo, al ajustarse por IMC solo se mantuvo significancia para el subgrupo de IMC > 25 kg/m² con HR 1,78 (IC 95% 1,11–2,85) al igual que en el estudio de casos y controles de Tavani *et al.* (43), con un OR de 2,02 (IC 95% 1,21–3,34) para el subgrupo de sobrepeso. De los 8 estudios, 5 presentaron una buena calidad metodológica y 3 aceptable, con buena y aceptable respectivamente para los 2 estudios con significancia estadística (27 y 43).

3 estudios evaluaron el consumo de bebidas azucaradas como el factor de riesgo para presentar IAM (35, 36 y 41), 2 con buena calidad metodológica y todos mostrando significancia estadística para la asociación: RR de 1,18 (IC 95% 1,08–1,31) en el estudio de Koning *et al.* (35) RR de 1,35 (IC 95% 1,07–1,69) en el estudio de Fung *et al.* (36) y HR de 1,35 ajustado para edad, sexo y raza (IC 95% 1,04–1,74) en el estudio de Shikany *et al.* (41).

Consumo de azúcar y ACV

En 12 de los 31 estudios se evaluó la asociación entre consumo de azúcar y ACV, con un total de 540 488 participantes (13, 20, 44, 45, 21–24, 26, 37, 40 y 42) (figura 3).

De 5 estudios que evaluaron la asociación entre dieta con un alto índice glucémico y ACV, hubo significancia estadística en 4 (21, 22, 24 y 26), con mayor asociación reportada por el estudio de Kaushik *et al.* (26); RR de 1,91 (IC 95% 1,01–3,47), asociación en subgrupo de mujeres en el estudio de Oba *et al.* (21) HR de 2,09 (IC 95% 1,01–4,31) y para subgrupo de hombres con HR de 1,27 (IC 95% 1,02–1,58) en el estudio de Burguer (24). El estudio de Sieri *et al.* (23) cuenta con buena calidad metodológica, pero no mostró una asociación significativa y de los 4 estudios con asociación significativa, 2 presentaron buena calidad metodológica y 2 aceptable.

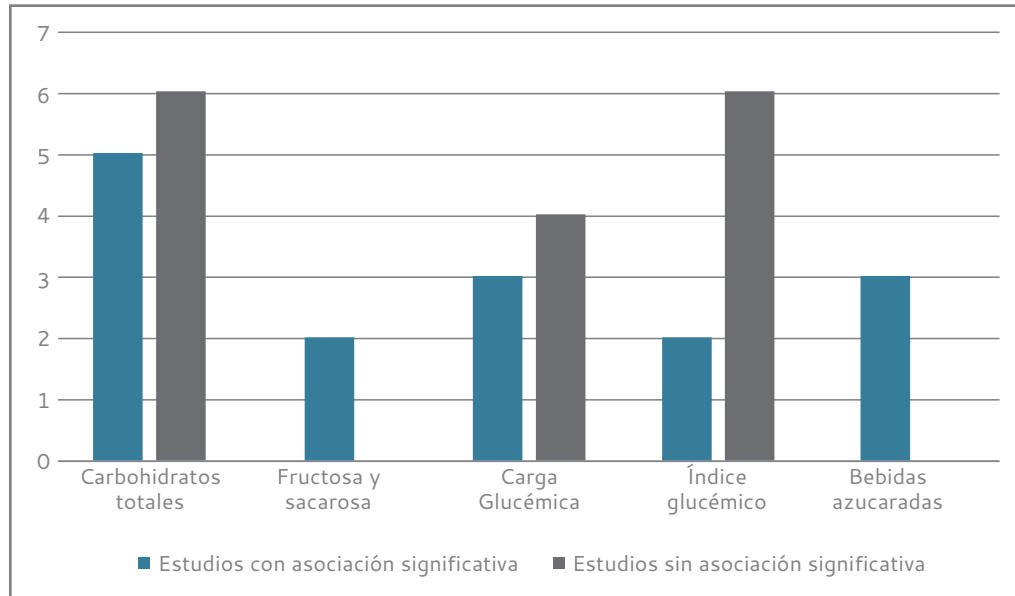


Figura 2. Consumo de azúcar e IAM (N = 648 092) en 21 estudios

Fuente: elaboración propia.

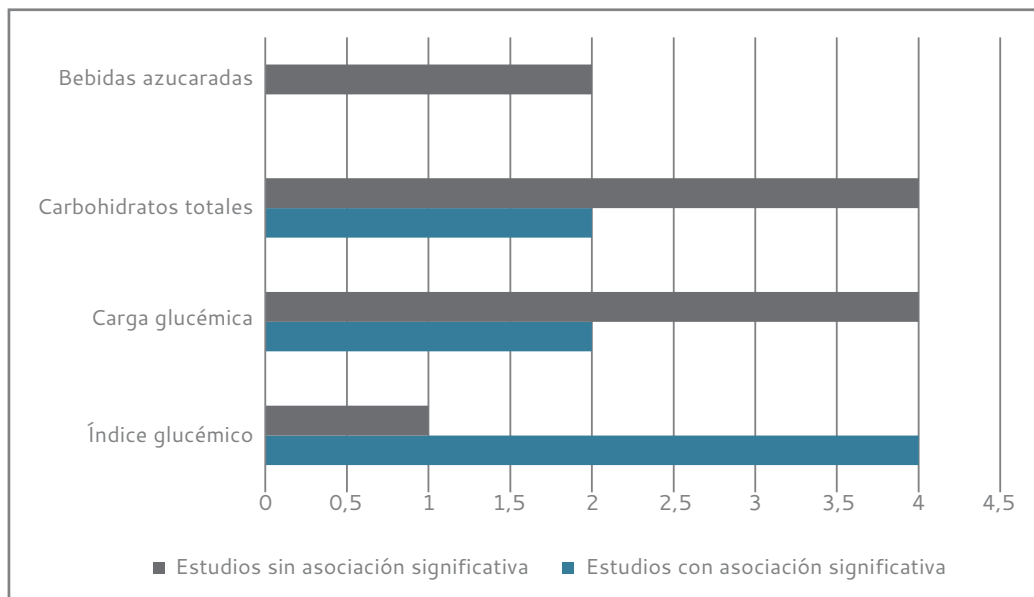


Figura 3. Consumo de azúcar y ACV (N = 540 488) en 12 estudios

Fuente: elaboración propia.

En 6 estudios se evaluó la carga glucémica como un factor de riesgo para ACV (20–24 y 42), de los cuales, 2 con buena calidad metodológica mostraron significancia estadística para la asociación. El estudio de Sieri *et al.* (23) reportó HR de 2,21 (IC 95% 1,16–4,20), perdiéndose significancia estadística al evaluarse ACV isquémico y hemorrágico de manera independiente, mientras que el estudio de Yu *et al.* (22) reportó HR de 1,27 (IC 95% 1,04–1,54) para ACV total y HR de 1,25 (IC 95% 1,02–1,53) para ACV isquémico, como desenlaces con significancia estadística. De los 4 estudios sin evidencia de asociación, 3 presentaron aceptable calidad metodológica y 1 buena.

El consumo total de carbohidratos fue evaluado en 6 estudios (13, 21, 22, 42, 44 y 45), encontrándose en 2 de ellos significancia estadística para la asociación con ACV (22 y 44), con un OR de 3,40 (IC 95% 1,46–7,92) en el estudio de casos y controles realizado por Rodríguez *et al.* (44) con aceptable calidad metodológica y HR de 1,20 (IC 95% 1,01–1,42) en el estudio de Yu *et al.* (22) en el subgrupo de consumo de carbohidratos refinados. En los 4 estudios restantes no se encontró asociación con significancia estadística (13, 21, 42 y 45).

El consumo de bebidas azucaradas como factor de riesgo para presentar ACV fue evaluado en dos estudios, ambos con buena calidad metodológica (37 y 40). En ninguno de los 2 estudios, uno realizado por Pase *et al.* (37) y el otro por Bernstein *et al.* (40), se encontró asociación entre consumo de bebidas azucaradas y ACV; HR de 0,88 (IC 95% 0,42–1,83) y RR de 1,16 (IC 95% 1,00–1,34) respectivamente.

Consumo de azúcar y MCV

6 estudios evaluaron de forma cuantitativa la asociación entre consumo de azúcar y MCV. Todos fueron estudios de cohorte prospectiva, incluyendo un total 270043 participantes. 3 de los 6 estudios asociaron de forma estadísticamente significativa el consumo de azúcar con MCV (21, 26 y 32) (Figura 4).

En el estudio de Oba *et al.* (21), N = 27 862, las dietas con alto índice glucémico aumentaron de forma estadísticamente significativa el riesgo

de muerte por ACV, HR de 2,09 (IC 95% 1,01–4,31) y ACV isquémico, HR de 2,45 (IC 95% 1,01–5,92) en mujeres japonesas. En hombres, el riesgo de mortalidad por ACV no se asoció con índice glucémico, HR de 0,78 (IC 95% 0,41–1,47), carga glicémica, HR de 1,00 (IC 95% 0,47–2,15) ni ingesta de carbohidratos totales, HR de 1,17 (IC 95% 0,52–2,62). La calidad metodológica de este estudio fue aceptable.

El estudio de Kaushik *et al.* (26), N = 2987, encontró que el consumo de alimentos con un alto índice glucémico y un bajo consumo de fibra de cereal se relacionó significativamente con un mayor riesgo de muerte por ACV, RR de 1,91 (IC 95% 1,01–3,47). Las personas que consumían dietas no saludables en ambas categorías tuvieron cinco veces más riesgo de morir por ACV comparado con personas con dietas con menor índice glucémico y un mayor consumo de fibra de cereal. La calidad metodológica de este estudio fue buena.

El estudio de Yang *et al.* (32) investigó la asociación entre consumo de azúcar añadido y riesgo de MCV en la cohorte prospectiva estadounidense NHANES N31147, evidenciándose que la mayoría de la población consumía más calorías provenientes de azúcar añadido que las recomendadas para una dieta saludable por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (menos del 10%) (47), siendo las principales fuentes de azúcar añadido las bebidas azucaradas, los postres y los dulces. En este estudio se determinó que a mayor consumo de azúcar añadido, particularmente de bebidas azucaradas, hay mayor riesgo (estadísticamente significativo) de MCV. En los pacientes que consumieron entre 17 y 21% de calorías de la dieta provenientes de azúcar añadido, el riesgo de presentar MCV se incrementó en un 38%, comparado con aquellos con consumos menores al 8%. El riesgo relativo de MCV fue más del doble en los que consumían más del 21% de calorías provenientes de azúcar añadido, HR de 2,03 (IC 95% 1,26–3,27). La asociación entre consumo de azúcar añadido y riesgo de MCV fue consistente en los grupos de edad, género, raza, nivel educativo, actividad física, índice de masa corporal y otros factores dietarios. La calidad metodológica de este estudio fue buena.

En contraparte, 3 artículos no establecieron una relación estadísticamente significativa entre consumo de azúcar y MCV (13, 20 y 22).

En el estudio de Levitan *et al.* (20), N = 36 246, el riesgo de MCV fue mayor en el cuartil más alto de carga glucémica como medida de consumo de azúcar, comparado con la población en el cuartil más bajo, sin embargo, la asociación no logró significancia estadística, HR de 1,13 (IC 95% 0,81–1,56). La calidad metodológica de este estudio fue aceptable.

De forma similar, Yu *et al.* (22), N = 64 328, encontraron que las dietas altas en índice glucémico, carga glucémica, carbohidratos refinados y carbohidratos totales, se asociaron significativamente con el riesgo de mortalidad por ACV, sin embargo, al hacer análisis multivariado, controlando factores de confusión como edad, nivel educativo, tabaquismo, dislipidemia, consumo

energético, consumo de grasa y puntaje de calidad de la dieta, la asociación perdió significancia estadística, HR de 1,15 (IC 95% 0,85–1,56) para índice glucémico, HR de 1,33 (IC 95% 0,86–2,08) para carga glucémica, HR de 1,12 (IC 95% 0,66–1,91) para carbohidratos totales y HR de 1,30 (IC 95% 0,88–1,93) para carbohidratos refinados. Este estudio presentó una buena calidad.

Por último, en el estudio Dehghan *et al.* (13), llevado a cabo en 18 países en 5 continentes y que incluyó a 135 335 pacientes, el alto consumo de carbohidratos (> 60% de calorías de la dieta total de un día) se asoció significativamente con el aumento de mortalidad global, HR de 1,28 (IC 95% 1,12–1,46), pero no de MCV, HR de 1,13 (IC 95% 0,89–1,44), mientras que el consumo de grasa total se asoció con la disminución de la mortalidad total, HR de 0,77 (IC 95% 0,67–0,87).

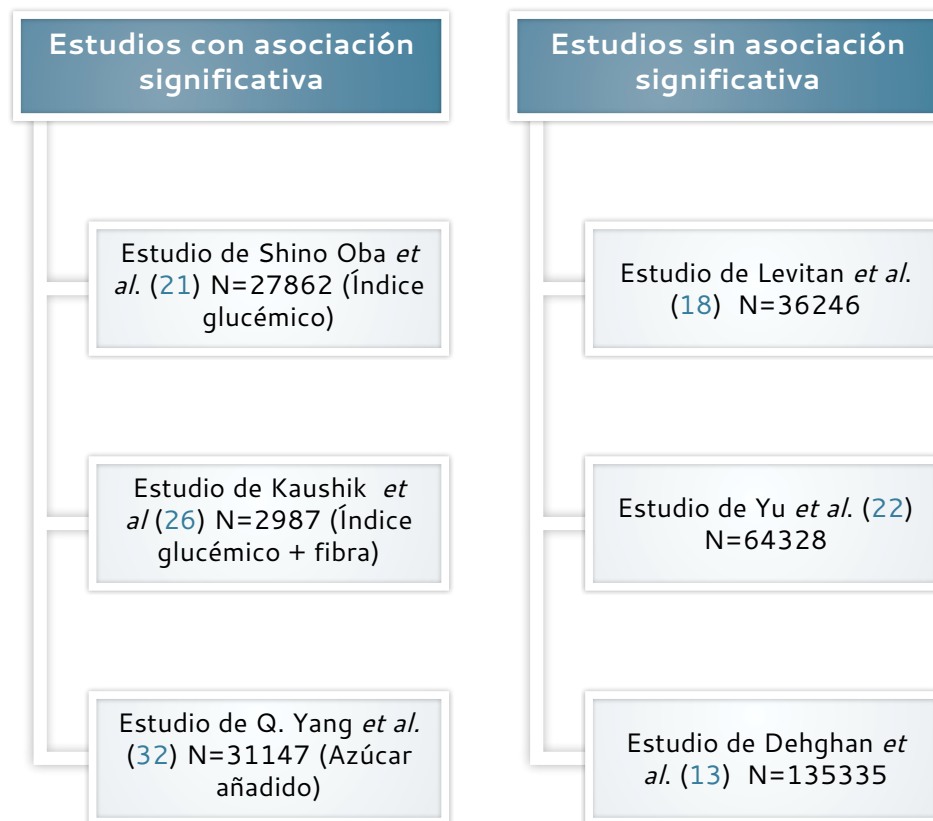


Figura 4. Consumo de azúcar y MCV

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Esta revisión sistemática sintetiza la evidencia obtenida de 27 estudios de cohorte prospectiva y 4 estudios de casos y controles que evalúan cuantitativamente la asociación entre consumo de azúcar y alguno de los eventos cardiovasculares mayores: IAM, ACV o MCV. De forma global, de los 31 estudios incluidos, 23 tuvieron asociación estadísticamente significativa con algún desenlace mayor. De estos, 17 fueron de buena calidad y 6 de calidad aceptable. En contraparte, 8 estudios no tuvieron una asociación significativa con alguno de los desenlaces, de ellos 6 con buena calidad y 2 con calidad aceptable.

Aunque hubo resultados contradictorios, las asociaciones con mayor consistencia y significancia estadística se obtuvieron de la evaluación de variables específicas como consumo de carbohidratos refinados, azúcares añadidos, carbohidratos con alto índice glucémico y bebidas azucaradas. Múltiples estudios han evaluado la asociación entre el consumo de azúcar y el desarrollo de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como sobrepeso, obesidad, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial e hígado graso en niños, adolescentes y adultos (48–54). Hasta el momento de consulta de las bases de datos para la presente revisión no se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran la asociación de múltiples variables de cuantificación de consumo de azúcar y el conjunto de los desenlaces adversos cardiovasculares mayores de alta importancia epidemiológica.

Nuestro estudio tiene importantes limitaciones: no se encontraron ensayos clínicos controlados que respondieran la pregunta de investigación, no pudo realizarse un metaanálisis debido a la marcada heterogeneidad de los estudios incluidos y se encontraron pocos estudios que incluyeran pacientes de países de bajos y medianos recursos.

Los estudios evaluados cuantificaron el consumo de azúcar mediante cuestionarios validados, generalmente repetidos en el tiempo, aun así, con el riesgo de que no representen de manera precisa la cuantificación de consumo de azúcar de algunos participantes. El consumo de azúcar puede estar influenciado por complejas características sociales, económicas, culturales,

entre otras, aunque la mayoría de los estudios realizaron análisis multivariados para reducir el riesgo de confusión, pueden quedar variables relevantes que no hayan sido controladas en todos los estudios y que puedan influir en los resultados.

Nuestro estudio recopiló la evidencia obtenida por seguimiento a largo plazo de grandes cohortes de pacientes en múltiples países, incluyó diferentes variables de medición de consumo de azúcar, evaluó los riesgos de sesgos de cada estudio y valoró la asociación cuantitativa con los desenlaces cardiovasculares de mayor interés en salud pública: la morbilidad cardiovascular por IAM y ACV. Por lo tanto, consideramos que los resultados de nuestro estudio son valiosos y podrían ser tenidos en cuenta para la construcción de recomendaciones dietarias en las guías de práctica clínica y, como base para la implementación de estrategias de promoción de salud y prevención de enfermedad.

La OMS recomienda una ingesta de calorías provenientes de azúcares añadidos menor al 10% de las calorías diarias totales (47), esto representa una cantidad mucho menor a lo que consume el promedio de personas en sociedades occidentales (32). Las bebidas azucaradas son una de las principales fuentes de azúcar añadido de las dietas, aportando una alta carga glucémica (32), debido en parte a la aparente falta de saciedad que genera el azúcar en forma líquida (55), de hecho, un estudio encontró que las bebidas azucaradas suman calorías a la carga total de la dieta, en lugar de desplazar o reemplazar otras fuentes de calorías (56).

Dados sus efectos en la salud, el consumo de azúcar genera un aumento de costos para la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y metabólicas (55), por lo que consideramos que la evidencia obtenida respalda el desarrollo de estrategias de salud pública para informar a los consumidores sobre los riesgos de la ingesta excesiva de azúcar e implementar medidas que estimulen el consumo de alimentos bajos en calorías y reduzcan el consumo de alimentos con altos índices glucémicos y alta carga de azúcar añadido.

El desarrollo de impuestos a bebidas azucaradas, que ya ha sido implementado en

varios países, reduce su ingesta, aumenta el consumo de bebidas sin azúcar, incentiva a los productores a reformular sus productos y aumenta los recursos del sistema para promover estilos de vida saludables y para la atención de enfermedades como obesidad, hipertensión, dislipidemia, diabetes *mellitus* y enfermedades cardiovasculares (55), probablemente reduciendo la carga de las enfermedades cardiometabólicas sobre las sociedades y los sistemas de salud.

Consideramos que el excesivo consumo de azúcar, en términos de alta carga de azúcares añadidos, alto índice glucémico y azúcares refinados, debe considerarse en la práctica clínica como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular a intervenir, sin embargo, se requieren más estudios para evaluar si la disminución de la ingesta de estos alimentos efectivamente reducen el riesgo de presentar desenlaces adversos cardiovasculares.

Conclusión

Aunque controversial, la evidencia obtenida, principalmente a partir de estudios de cohorte prospectiva, sugiere de forma consistente que los carbohidratos con alto índice glucémico, azúcares añadidos y bebidas azucaradas aumentan el riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio, ataque cerebrovascular y muerte cardiovascular.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que la presente investigación no recibió financiación de ninguna entidad.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

[1] Defunciones No Fetales 2017. [Internet]. Colombia; 2018 [citado 2018 febr. 3].

Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2017>

- [2] Fullman N, Barber RM, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, *et al.* Measuring progress and projecting attainment on the basis of past trends of the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 sept.;390(10100):1423–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32336-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32336-X)
- [3] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 ag.;37(29):2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] The Lancet. Life, death, and disability in 2016. *Lancet*. 2017 sept.;390(10100):1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32465-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32465-0)
- [5] Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, *et al.* Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*. 2014 ag.;371(9):818–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32465-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32465-0)
- [6] Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, *et al.* Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2009 sept.;120(11):1011–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627>
- [7] American Diabetes Association AD. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018 en.;41(supl. 1):S38–50. <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>
- [8] U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans [Internet]. 8va edición. Estados Unidos: Office of Disease

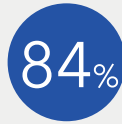
- Prevention and Health Promotion; 2015. Disponible en: <https://health.gov/our-work/food-nutrition/previous-dietary-guidelines/2015>
- [9] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 abr.;23(supl. 2):1–87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.GL>
- [10] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M–R, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 jul.;32(14):1769–818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- [11] Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, *et al.* Dietary glycemic load assessed by food–frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001 mzo.;73(3):560–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.3.560>
- [12] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016 jul.;22(supl. 3):1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- [13] Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, *et al.* Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet (Londres, Inglaterra).* 2017 nov.;390(10107):2050–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)
- [14] Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA.* 2017 mzo.;317(9):912. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0947>
- [15] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0.* [Internet]. Inglaterra: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
- [16] Checklists and notes. Health care improvement Scotland. Checklists (sign.ac.uk).
- [17] Yu D, Shu XO, Li H, Xiang YB, Yang G, Gao YT, *et al.* Dietary Carbohydrates, Refined Grains, Glycemic Load, and Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Adults. *Am J Epidemiol.* 2013 nov.;178(10):1542–9. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt178>
- [18] Levitan EB, Mittleman MA, Wolk A. Dietary glycaemic index, dietary glycaemic load and incidence of myocardial infarction in women. *Br J Nutr.* 2010abr.;103(07):1049. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992674>
- [19] van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, Verhoef P, Kromhout D. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr.* 2000 sept.;54(9):726–31. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601086>
- [20] Levitan EB, Mittleman MA, Håkansson N, Wolk A. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, and cardiovascular disease in middle-aged and older Swedish men. *Am J Clin Nutr.* 2007 jun.;85(6):1521–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1521>
- [21] Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, *et al.* Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk

- of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism*. 2010 nov.;59(11):1574–82. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.02.004>
- [22] Yu D, Zhang X, Shu XO, Cai H, Li H, Ding D, *et al.* Dietary glycemic index, glycemic load, and refined carbohydrates are associated with risk of stroke: a prospective cohort study in urban Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2016 nov.;104(5):1345–51. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.129379>
- [23] Sieri S, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Masala G, Bendinelli B, *et al.* Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e62625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062625>
- [24] Burger KN, Beulens JW, Boer JM, Spijkerman AM, van der A DL. Dietary Glycemic Load and Glycemic Index and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Dutch Men and Women: The EPIC-MORGEN Study. Schäfer A, editor. *PLoS One*. 2011 oct.;6(10):e25955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025955>
- [25] Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti F, *et al.* Dietary Glycemic Load and Index and Risk of Coronary Heart Disease in a Large Italian Cohort. *Arch Intern Med*. 2010 abr.;170(7):640–7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.15>
- [26] Kaushik S, Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand-Miller J, *et al.* Glycemic Index, Retinal Vascular Caliber, and Stroke Mortality. *Stroke*. 2009 en.;40(1):206–12. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.513812>
- [27] Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, Peeters PH, Bots ML, Grobbee DE, *et al.* High Dietary Glycemic Load and Glycemic Index Increase Risk of Cardiovascular Disease Among Middle-Aged Women. *J Am Coll Cardiol*. 2007 jul.;50(1):14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.068>
- [28] Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, Tjønneland A, Schmidt EB, *et al.* Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2010 jun.;91(6):1764–8. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29099>
- [29] Joshipura KJ, Hung HC, Li TY, Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, *et al.* Intakes of fruits, vegetables and carbohydrate and the risk of CVD. *Public Health Nutr*. 2009 en.;12(01):115. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002036>
- [30] Bahadoran Z, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. Longitudinal Associations of High-Fructose Diet with Cardiovascular Events and Potential Risk Factors: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients*. 2017 ag.;9(8). <https://doi.org/10.3390/nu9080872>
- [31] Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, *et al.* Low-Carbohydrate-Diet Score and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med*. 2006 nov.;355(19):1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055317>
- [32] Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults. *JAMA Intern Med*. 2014 abr.;174(4):516. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13563>
- [33] Warfa K, Drake I, Wallström P, Engström G, Sonestedt E. Association between sucrose intake and acute coronary event risk and effect modification by lifestyle factors: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Br J Nutr*. 2016 nov.;116(09):1611–20. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003561>
- [34] Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, Stevens J, Steffen LM, Pankow JS, *et al.* Association of Glycemic Index and Glycemic Load With Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Whites and African Americans With and Without Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in

- Communities Study. *Ann Epidemiol.* 2010 ag.;20(8):610–6. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.05.008>
- [35] de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease, and Biomarkers of Risk in Men. *Circulation.* 2012 abr.;125(14):1735–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067017>
- [36] Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2009 abr.;89(4):1037–42. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27140>
- [37] Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasan RS, *et al.* Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia. *Stroke.* 2017 abr.;116:016027. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018603>
- [38] Sonestedt E, Hellstrand S, Schulz CA, Wallström P, Drake I, Ericson U, *et al.* The Association between Carbohydrate-Rich Foods and Risk of Cardiovascular Disease Is Not Modified by Genetic Susceptibility to Dyslipidemia as Determined by 80 Validated Variants. Müller M, editor. *PLoS One.* 2015 abr.;10(4):e0126104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126104>
- [39] Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, *et al.* Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 oct.;66(14):1538–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.055>
- [40] Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012 my.;95(5):1190–9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.030205>
- [41] Shikany JM, Safford MM, Newby PK, Durant RW, Brown TM, Judd SE. Southern Dietary Pattern Is Associated With Hazard of Acute Coronary Heart Disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circulation.* 2015 sept.;132(9):804–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014421>
- [42] Oh K, Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Dietary Fiber in Relation to Risk of Stroke in Women. *Am J Epidemiol.* 2005 en.;161(2):161–9. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi026>
- [43] Tavani A, Bosetti C, Negri E, Augustin LS, Jenkins DJ, La Vecchia C. Carbohydrates, dietary glycaemic load and glycaemic index, and risk of acute myocardial infarction. *Heart.* 2003 jul.;89(7):722–6. <https://doi.org/10.1136/heart.89.7.722>
- [44] Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Ois Á, Cuadrado-Godia E, Giralto-Steinhauer E, Schroeder H, *et al.* Dietary Habits in Patients with Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2014 dic.;9(12):e114716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114716>
- [45] Saadatnia M, Shakeri F, Hassanzadeh-Keshteli A, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary Patterns in Relation to Stroke among Iranians: A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr.* 2015 en.;34(1):32–41. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.890553>
- [46] Guo J, Li W, Wang Y, Chen T, Teo K, Liu L, *et al.* Influence of dietary patterns on the risk of acute myocardial infarction in China population: the INTERHEART China study. *Chin Med J (Inglaterra).* 2013 febr.;126(3):464–70.
- [47] Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr.* 2004 febr.;7(1A):245–50. <https://doi.org/10.1079/PHN2003592>

- [48] Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol Behav.* 2010 abr.;100(1):47-54. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.01.036>
- [49] Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric Sweetener Consumption and Dyslipidemia Among US Adults. *JAMA.* 2010 abr.;303(15):1490. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.449>
- [50] Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, *et al.* Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA.* 2004 ag.;292(8):927. <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.927>
- [51] Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2010 mzo.;121(11):1356-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185>
- [52] Welsh JA, Sharma A, Cunningham SA, Vos MB. Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among US adolescents. *Circulation.* 2011 en.;123(3):249-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972166>
- [53] Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, Robertson CE, Chan Q, Dyer AR, *et al.* Sugar-Sweetened Beverage, Sugar Intake of Individuals, and Their Blood Pressure: International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure. *Hypertension.* 2011 abr.;57(4):695-701. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165456>
- [54] Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr.* 2014 jul.;100(1):65-79. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081521>
55. Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, *et al.* The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med.* 2009 oct.;361(16):1599-605. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0905723>
56. De Castro JM. The effects of the spontaneous ingestion of particular foods or beverages on the meal pattern and overall nutrient intake of humans. *Physiol Behav.* 1993 jun.;53(6):1133-44. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90370-U](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90370-U)

Automatizada para ayudar a los pacientes a alcanzar sus objetivos glucémicos con menos esfuerzo¹⁻²



de los participantes lograron el objetivo de GMI*

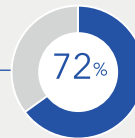


los participantes alcanzaron el Tiempo en Rango objetivo

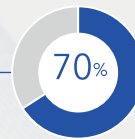


"El sistema me quita la preocupación y el estrés (a mi familia y a mí), sobre todo de las altas y bajas"

-Paciente del Sistema MiniMed™ 780G



afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **altas**"³



afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **bajas**"³

Bomba de insulina MiniMed™ 780G

Haga un recorrido por nuestra última tecnología de bomba de insulina con una demostración virtual de la bomba de insulina MiniMed™ 780G.



Escanee el código QR para acceder a latam.medtronicacademy.com



* GMI: indicador de gestión de glucosa, por sus siglas en inglés.

Referencias:

1. Carlson AL et al. Póster en la 80ª Conferencia Internacional de la Asociación Americana de Diabetes, Junio 12-16. 2020, Chicago/Virtual
2. Guías de la ADA <https://www.diabetes.org/a1c>
3. Datos Medtronic. Ensayo pivotal (Edad 14-75). N=157. 2020; 16 sitios de EE.UU.

© 2021 Medtronic. Reservados todos los derechos. Medtronic, el logo de Medtronic y Otros, son en conjunto, marcas registradas de Medtronic. Todas las demás marcas son marcas registradas de una compañía Medtronic. Covidien es una compañía que forma parte del grupo Medtronic.

Medtronic

Revisión

El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2

Alejandro García-Gutiérrez ¹, Juan David Gil-Osuna ¹, Mariana Pimiento-Díaz ¹,
Juan Alejandro Viveros-Enríquez  ¹, Angélica María González Clavijo ¹

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: García-Gutiérrez A, Gil-Osuna JD, Pimiento-Díaz M, Viveros-Enríquez JA, González-Clavijo AM. El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e759. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.759>

Recibido: 29/Junio/2022

Aceptado: 29/Agosto/2022

Publicado: 14/Octubre/2022

Resumen

Contexto: la enfermedad por coronavirus (COVID-19) presenta un amplio espectro sintomático que varía de persona a persona, sin embargo, hay evidencia que denota una dependencia del sexo en la severidad de los síntomas.

Objetivo: describir los criterios y los planteamientos que sugieren a las diferencias de "sexo" como factores responsables de la mortalidad y la severidad de los síntomas de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Metodología: se realizó una búsqueda descriptiva de la literatura en la base de datos PubMed, tomando artículos publicados entre diciembre del 2019 y mayo del 2021, siendo los idiomas de publicación inglés y español, englobando estudios actuales y retrospectivos sobre factores sexuales, hormonales, moleculares y genéticos en la infección y enfermedad por SARS-CoV-2.


Resultados: se seleccionaron 30 artículos, los cuales abordaban principalmente las siguientes líneas y temas de investigación: epidemiología y salud pública, ciencias biomédicas (evolución, reproducción, genética, inmunología, endocrinología, bioquímica, biología molecular) y medicina clínica.

Conclusiones: estadísticamente hay menores severidad y mortalidad por la infección en población femenina a nivel global. Esta tendencia responde a mecanismos que incluyen: una mayor reserva de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en algunos tejidos, una respuesta inmune más eficaz debido a la presencia de hormonas sexuales que actúan como factores protectores a la enfermedad, así como mecanismos propios de los genes sexuales, ya sea la inactivación del X o genes asociados al sistema inmune.

Palabras clave: hormonas esteroides gonadales, infecciones por coronavirus, inmunidad, cromosoma.

Destacados

- El elemento de respuesta a andrógenos (ARE) es el único promotor de transcripción conocido para TMPRSS2, por lo tanto, los niveles altos de andrógenos (testosterona) producidos por los hombres, en comparación con las mujeres, provocan una alta internalización del virus y una mayor susceptibilidad a efectos adversos del SARS-CoV-2.
- La ventaja inmunológica que muestran las mujeres, particularmente en la infección con SARS-CoV-2, está dada tanto por las propiedades del estradiol de estimular la polarización de la respuesta inmune hacia una de tipo Th2, así como por la capacidad de inmunomodulación y retorno a un estado de homeostasis inmunológica que presenta la progesterona.
- Existen factores inherentes a la genética que explican el dimorfismo sexual en la enfermedad de COVID-19 como lo es la expresión diferencial de al menos 25 genes codificantes del sistema inmune, una mayor variabilidad y polimorfismos del gen ACE2 y mecanismos de regulación mitocondrial.

 **Correspondencia:** Juan Alejandro Viveros Enriquez, Universidad Nacional de Colombia, edificio 471, Facultad de Medicina, avenida carrera 30 #45-03, Bogotá, Colombia. Correo-e: jviverose@unal.edu.co

The seX element in COVID-19: Differential mechanisms in SARS-CoV-2 disease susceptibility, severity and mortality

Abstract

Background: Coronavirus disease (COVID-19) has a broad symptom spectrum that varies from person to person. However, evidence has been proposed for a sex dependence in symptom severity.

Purpose: To describe the criteria and approaches that suggest the sex differences as factors responsible for the susceptibility to infection and heterogeneity of SARS-CoV-2 disease symptom severity.

Methodology: A comprehensive literature search was performed in the PubMed database, deeming articles published from December 2019 to May 2021; languages of publication: English and Spanish; encompassing current and retrospective studies on sexual, hormonal, molecular and genetic factors in SARS-CoV-2 infection and disease.

Results: A total of 58 articles were selected, which mainly addressed the following research lines and topics: epidemiology and public health, biomedical sciences (evolution, reproduction, genetics, immunology, endocrinology, biochemistry, molecular biology) and clinical medicine.

Conclusions: Statistically there is less severity and mortality due to infection in the female population globally. This trend responds to mechanisms that include: a greater reserve of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in some tissues, a more effective immune response due to the presence of certain sex hormones that act as protective factors to the disease, as well as mechanisms inherent to sex genes, either the inactivation of X or the expression of miRNA and genes associated to the immune system.

Keywords: Gonadal Steroid Hormones, SARS-CoV-2, COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme 2, Immunity, X Chromosome.

Highlights

- The androgen response element (ARE) is the only known transcription promoter for TMPRSS2, therefore, high levels of androgens (testosterone) produced by males, compared to females, result in high virus internalization and increased susceptibility to adverse effects of SARS-CoV-2.
- The immunological advantage shown by women, particularly in SARS-CoV-2 infection, is given both by the properties of estradiol to stimulate the polarization of the immune response towards a Th2 type, as well as by the capacity of progesterone to immunomodulate and return to a state of immunological homeostasis.
- There are inherent genetic factors that explain the sexual dimorphism in COVID-19 disease, such as the differential expression of at least 25 immune system coding genes, greater variability and polymorphisms of the ACE2 gene and mitochondrial regulatory mechanisms.

Introducción

El COVID-19 es una enfermedad causada por el SARS-CoV-2, un virus perteneciente a la familia de los betacoronavirus y el tercero de esta en ocasionar un brote epidemiológico, siendo precedida por el SARS-CoV y el MERS-CoV (1). El SARS-CoV-2 tiene un 79% de similitud genética con el SARS-CoV, por lo que muchos de los mecanismos expuestos en el desarrollo de la enfermedad pueden ser similares y permiten entender el cuadro clínico (2). Siendo así, se ha encontrado que existen diferencias en la severidad, la susceptibilidad y la mortalidad del COVID-19 que se han atribuido a

factores hormonales, endocrinos, inmunológicos, genéticos y socioculturales.

A tal efecto, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró al COVID-19 como pandemia, y a fecha del 04 de febrero del 2022, se han reportado más de 5,7 millones de víctimas fatales a nivel global (3), y alrededor de 135.000 en Colombia (4). A partir del compilado y el análisis de datos epidemiológicos, la disgregación por sexo de los casos fatales por COVID-19 en cerca de 100 países (figura 1) permite llegar a una proposición sustancial en el entendimiento de la enfermedad: ¿existen mecanismos biológicos asociados al sexo que explican la reducida tasa de mortalidad en mujeres?

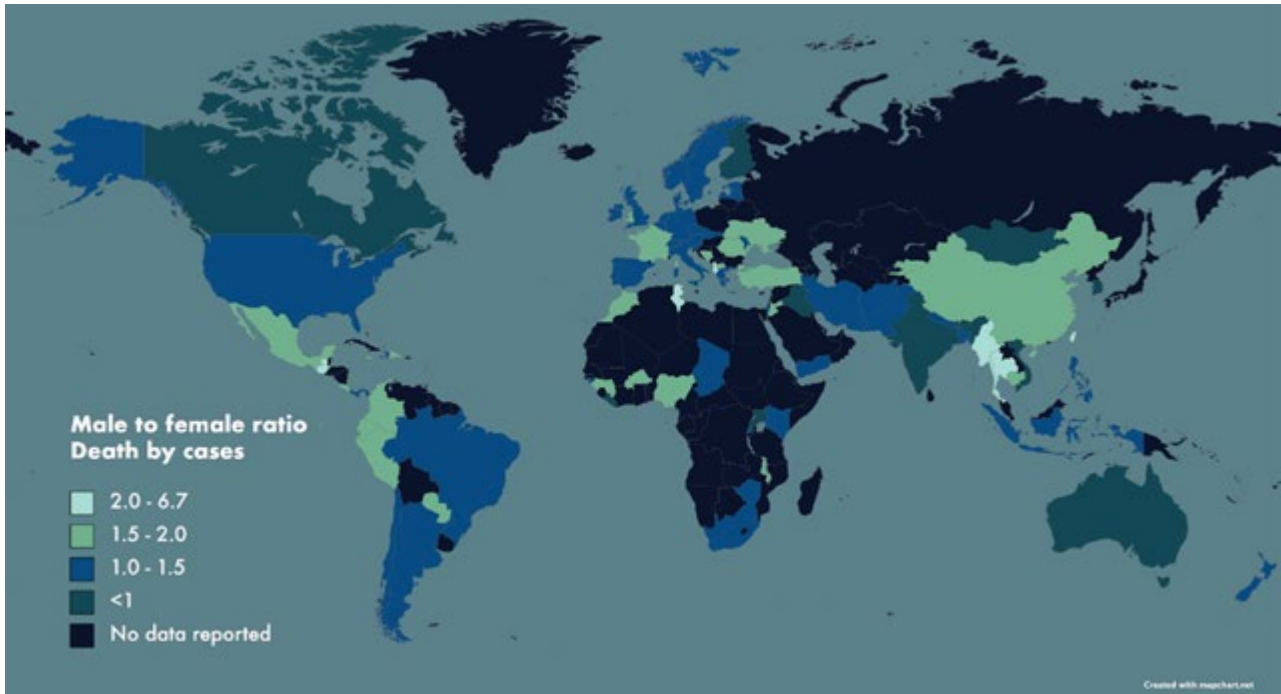


Figura 1. Mapa de proporción de muertes por casos de hombres frente a mujeres

Notas aclaratorias: se resaltan los países según la razón hombres/mujeres en muertes por COVID-19. Se observa un predominio de la sobrevivencia femenina, donde Santa Lucía, Taiwán, Myanmar, Tailandia, Túnez y Albania resaltan por presentar una razón de menos de la mitad de mortalidad femenina frente a la masculina. Por otro lado, Vietnam, Uganda, India, Iraq, Australia, Corea del Sur y Liberia son contrarias a la tendencia global. Alrededor de 100 países no poseen suficiente información para medir la proporción en el número de muertes disgregado por sexo.

Fuente: elaboración propia

Se ha descrito la coordinación entre mayores concentraciones, tanto tisulares como plasmáticas, de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2); el menor impacto androgénico sobre la TMPRSS2; la maquinaria genética encontrada en el cromosoma X, como genes inmunitarios asociados a la diferenciación de células inmunes; el silenciamiento de un X propio de las mujeres; los mecanismos moleculares de las hormonas esteroideas gonadales y su interacción con elementos del sistema inmune innato y adaptativo, y la acción de otros agentes inmunomoduladores que acarrearán una variabilidad en el riesgo de desarrollar un estado severo de la enfermedad.

Este artículo se enfoca en plasmar los posibles mecanismos biológicos que explican el

comportamiento diferencial de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos

Metodología de búsqueda

La revisión del presente tema provee un compendio de las investigaciones existentes acerca del COVID-19 y las diferencias por sexo. La estrategia elegida incluyó el uso de los siguientes términos MESH: ("COVID-19" [Mesh] OR "SARS-CoV-2" [Mesh]) AND ("Gonadal Steroid Hormones" [Mesh] OR "Immunity" [Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme 2" [Mesh] OR "X Chromosome" [Mesh])

OR "Sex Characteristics"[Mesh]), mediante la que se identificaron 3587 artículos disponibles publicados desde diciembre del 2019 hasta mayo del 2021, usando el motor de búsqueda PubMed. Posteriormente, 535 artículos fueron excluidos, pues no estaban disponibles en texto completo libre y gratuito. Del saldo resultante de 3052 artículos, por criterio de los autores, solo se escogieron artículos de revisiones

temáticas o revisiones sistemáticas, dejando así 907 artículos, los cuales se filtraron por sexo, permaneciendo solo 119. Prosiguiendo con la fase de elegibilidad, los 119 artículos fueron analizados y evaluados minuciosamente, siendo 18 artículos los incluidos en el presente documento, considerando todas las perspectivas pertinentes para la elaboración de la revisión (figura 2).

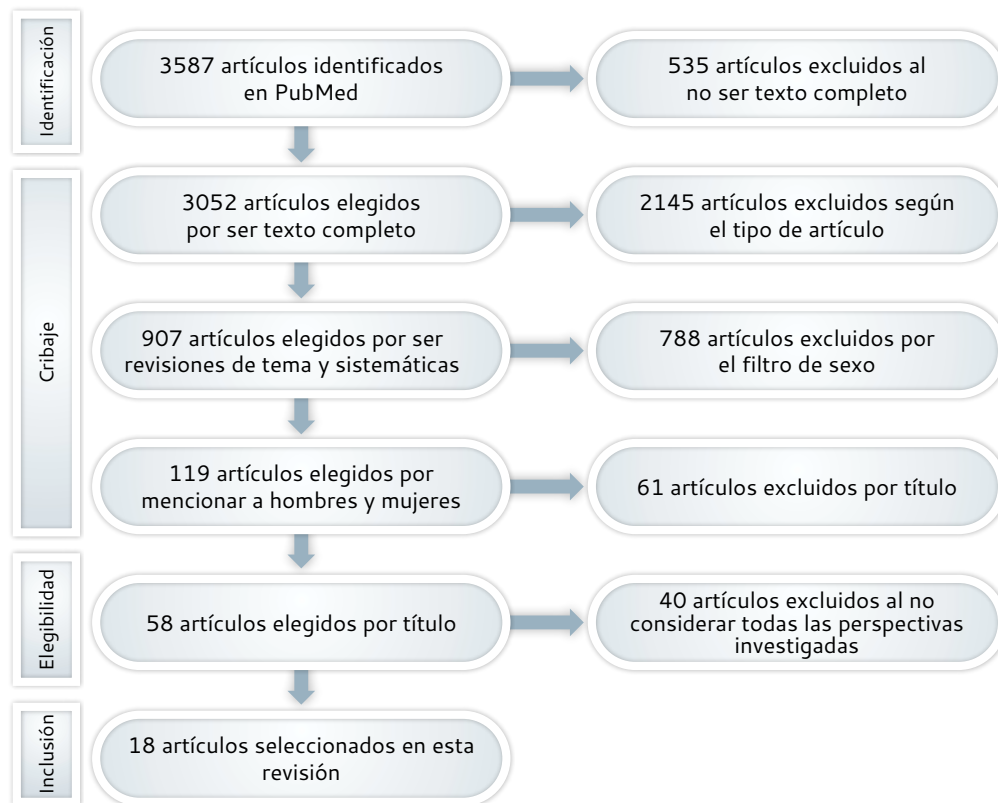


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión temática

Fuente: elaboración propia.

Resultados y discusión

ECA2: puerta de entrada viral e influencia de sus dimorfismos sexuales

Para entender la entrada del SARS-CoV-2 en el organismo y correlacionarla con el desequilibrio fisiológico que provoca, se debe esclarecer el

funcionamiento del sistema renina-angiotensina (SRA).

El producto de la hidrólisis catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la angiotensina II (5). A este octapéptido se le han atribuido un sinnúmero de funciones, ejercidas según el tejido diana, al actuar sobre el receptor tipo 1 para angiotensina II (AT1R) (figura 3).

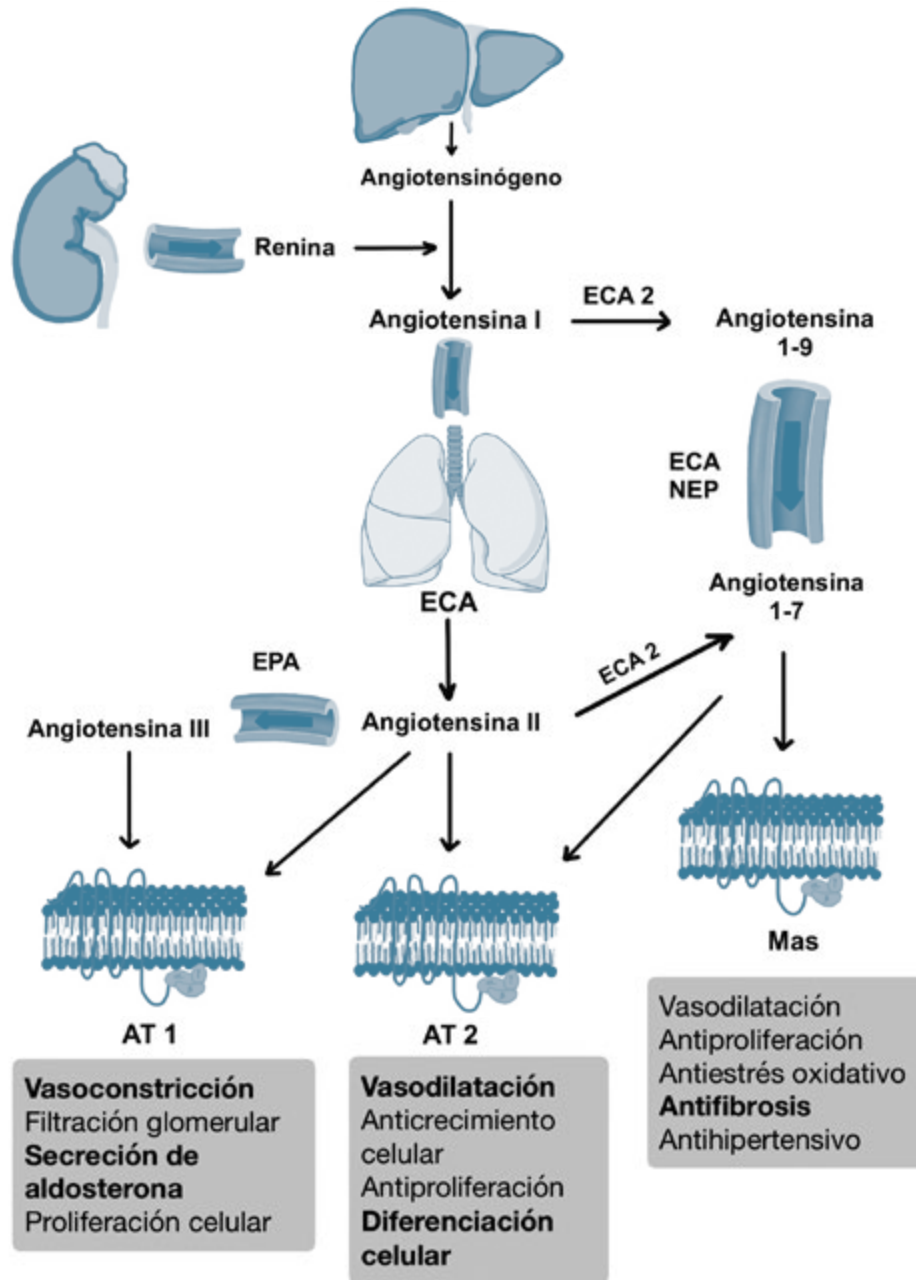


Figura 3. Sistema renina-angiotensina

Notas aclaratorias: la angiotensina II, producto de la reacción catalizada por ACE (enzima convertidora de la angiotensina) sobre la angiotensina I, actúa primeramente en los receptores AT1. La angiotensina 1-7, producto de la hidrólisis por ECA2, actúa sobre el receptor "Mas", el cual es antagonista de las funciones de AT1R.

Fuente: elaboración propia.

El SARS-CoV-2 ingresa a la célula blanco gracias a la alta afinidad entre la ECA2 y el dominio S1 de la glicoproteína espiga o proteína S del virus. Después del reconocimiento y la unión, la transmembrana proteasa serina 2 (TMPRSS2) escinde por proteólisis a la ECA2 junto con S1, permitiendo que la subunidad S2 de la espiga se

active y fusione la membrana viral con la celular (6). El proceso genera la internalización de ECA2 y, por tanto, una disminución de su actividad en el SRA (7), aumentando las concentraciones de angiotensina II y de sus efectos proinflamatorios, profibróticos, protrombóticos y vasoconstrictores (8) (figura 4).

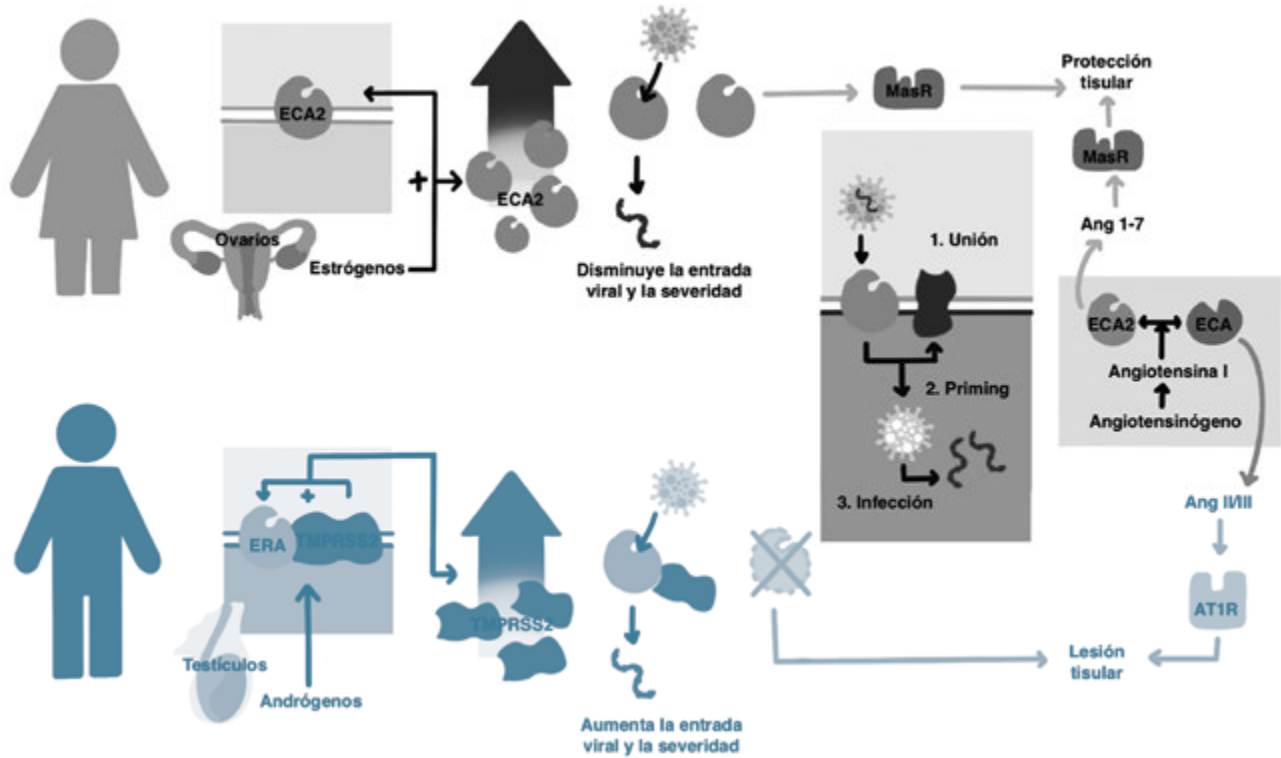


Figura 4. Mecanismos propuestos para la susceptibilidad asociada al sexo frente a la infección por SARS-CoV-2

Fuente: adaptado de (7).

Las mujeres poseen una expresión alosómica característica al ser siempre un mosaico, debido a la "inactivación del cromosoma X" (ICX), un mecanismo iniciado durante la etapa embrionaria. Aun así, el locus del gen Xp22 que codifica para ECA2 escapa de ICX (9, 10), lo cual ayuda a explicar una mayor reserva de ECA2 en las poblaciones celulares femeninas (7), lo que permite aminorar el exceso de angiotensina II y reducir la severidad de infección por COVID-19. La ECA2 plasmática es la concentración enzimática que se encuentra libre en la sangre y presenta una relación inversa con la ECA2 de membrana. Las concentraciones

plasmáticas de ECA2 son más altas en los hombres y se las han relacionado con un peor pronóstico en insuficiencia cardíaca (11).

La superficie del SARS-CoV-2 interactúa con ECA2 mediante el dominio de unión a receptor de la proteína S, crucial para la infección viral. Del mismo modo, el dominio peptidasa (DP) de la ECA2, normalmente asociada a la escisión de angiotensina I a angiotensina 1-9, también hace posible un sitio de unión directa para las proteínas del SARS-CoV-2 (10). Este DP, junto con un "neck domain", es crucial para la dimerización y la estabilidad de ECA2 y se han reconocido

muchos polimorfismos genéticos encontrados en los residuos aminoacídicos que interactúan con el “neck domain”, que se estima son fundamentales para la estabilidad dimérica de este complejo con ECA2. Además, se teoriza que estos polimorfismos influyen en la interacción entre la ECA2 y el SARS-CoV-2 (12), sobretodo en mujeres titulares de dos genes diferentes para ECA2 gracias a sus dos cromosomas X (10), ya que con mayor variabilidad genética habría una menor interacción con las proteínas virales. De hecho, en una investigación se analizaron variantes genéticas de esta enzima y se observaron que más del 50% de estas variaciones se encontraron expresadas en hombres, mientras que, en mujeres, el 98,3% de las variaciones presentaron un carácter heterocigoto (12), dando lugar a ensamblajes heterodímeros por la ICX, a diferencia de los hombres que obligatoriamente ensamblan homodímeros.

Por otra parte, la testosterona es responsable de la expresión del gen de TMPRSS2 (13) y el elemento de respuesta a andrógenos es el único promotor de transcripción conocido para TMPRSS2. Así, las mujeres muestran niveles bajos de andrógenos, lo que significa una menor expresión de TMPRSS2 y una mayor protección contra la entrada del SARS-CoV-2 (7), además, los andrógenos promueven la actividad de ECA2 (13), por lo que se podría optar por regular a la baja los andrógenos con el uso de fármacos, sin embargo, se ha relacionado un peor pronóstico en los pacientes masculinos infectados por SARS-CoV-2 que presentan bajos niveles de testosterona (7, 14), posiblemente asociados a complicaciones como disfunción endotelial, trombosis y respuesta inmune defectuosa (9).

¿El COVID-19 es inmune al sexo?

Tras la entrada del virus al epitelio respiratorio se inicia la replicación del genoma viral, este proceso favorece la formación de patrones moleculares asociados a patógenos, que son derivados altamente conservados del agente infeccioso como restos de ARN, y estos complejos intracelulares son identificados por receptores de reconocimiento de patrones, a saber, la

familia de receptores tipo Toll (TLR), receptores similares a RIG-I y la familia de receptores similares a NOD. Los receptores similares a NOD, específicamente el inflammasoma NLRP3, inducen la activación del complejo proteico NF- κ B, el cual media una desregulación oxidativa mitocondrial, modula la transcripción de genes asociados a citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF α) y contribuye a la formación de poros en la membrana celular, conduciendo a la muerte de la célula infectada (15, 16). Este mecanismo de defensa, denominado piroptosis, puede marcar la trayectoria clínica de la infección por SARS-CoV-2, pues una alta carga viral o una hiperactivación de la maquinaria inmune puede inducir a una alta concentración de citoquinas proinflamatorias en el tejido pulmonar, proceso denominado “tormenta de citoquinas” o “síndrome de liberación de citoquinas (CRS)”, acarreamo una inflamación desregulada que destruye tejidos y conduce a una agudización de la enfermedad por COVID-19 (17, 18).

El contenido citosólico liberado al medio extracelular es fagocitado por las células dendríticas y macrófagos circundantes (18). Los restos conservados del patógeno son procesados y reconocidos por medio de TLR, concretamente los TLR7, los cuales son receptores que se encuentran en vesículas endocíticas y reconocen hebras monocatenarias de ARN de origen viral, que al ser activados inician una cascada de señalización que estimula la acción de proteínas adaptadoras como MyD88 y TRIF, para luego activar factores de transcripción IRF3, IRF7 y NF- κ B¹⁹ e inducir la producción de citoquinas y quimioquinas. Algunos componentes de la vía de los TLRs (tabla 1) están codificadas en genes del cromosoma X (20), por lo que su ubicación ha sido de sustancial investigación, pues las variaciones de TLR7 se pueden manifestar como enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, con el COVID-19 como factor ambiental desencadenante (21), siendo estas variaciones responsables de las manifestaciones severas de la enfermedad en un 2% de los pacientes masculinos (22).

Tabla 1. Genes relacionados con la respuesta inmune

Gen	Nombre	Función
IL-1RAPL1	Proteína 1 similar a la proteína accesoria del receptor IL-1	Miembro de la familia de receptores de interleucina 1, interactúa con múltiples moléculas de señalización.
IL-1RAPL2	Proteína 2 similar a la proteína accesoria del receptor IL-1	Miembro de la familia de receptores de interleucina 1, similar a IL-1RAPL1.
IL-2RG	Cadena γ de receptor de IL-2	Cadena gamma común, componente importante en la señalización de receptores de interleucina 2, 4, 7 y 21.
IL-3RA	Cadena α del receptor IL-3	Parte estructural de receptores de IL3, CSF2 y IL5.
IL-9R	Receptor de IL-9	Requiere de IL2RG.
IL-13RA1	Cadena α 1 del receptor IL-13	Parte estructural de receptores IL-13 y IL-4.
IL-13RA2	Cadena α 2 del receptor IL-13	Interioriza IL-13.
IRAK	Quinasa asociada al receptor de IL-1	Codifica quinasas serina/treonina, es responsable de la estimulación de la transcripción de NF- κ B inducida por IL-1 y escapa a ICX.
TLR7	Receptor tipo-toll 7	Fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de la inmunidad innata.
TLR8	Receptor tipo-toll 8	Fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de la inmunidad innata.
AR*	Receptor de andrógenos	Actúa como un factor de transcripción activado por hormonas esteroideas.
AGTR2*	Receptor de angiotensina 2	Media la muerte celular programada. La reacción inflamatoria en COVID-19 incluye la afectación a este receptor.
CSF2RA	Receptor α del factor estimulante de colonias 2	Regula protectoramente la producción, la diferenciación y la función de los granulocitos y macrófagos.
CYSLTR1	Receptor 1 de cisteinil leucotrienos	Contracción y proliferación de células de músculo liso bronquial y reacción inflamatoria de la capa mucosa pulmonar.
CXCR3	Receptor 3 de quimiocinas CXC	Atrae células Th1 y promueve la maduración de Th2.
CD99**	Glicoproteína de cadena sencilla tipo 1	Aumenta adhesión de células T y apoptosis de T ⁺⁺ . Es expresada en mayores cantidades en los hombres.
CD40L**	Ligando de CD40	Se expresa en la superficie de las células T y regula la función de células B.

ELK1	Factor de transcripción de la familia ETS codificado por el gen ELK1	Se une al factor de respuesta sérica y es un gen diana de la cascada de señalización ras-raf-MAPK.
IGBP1**	Proteína 1 ligada a inmunoglobulinas	Actúa como clúster de diferenciación para linfocitos B.
GATA1	Proteína 1 ligada a GATA	Regula el cambio de hemoglobina fetal a adulta.
FOXP3	Forkhead box P3	Asociados al desarrollo de la función de células T reguladoras. Es un regulador transcripcional que conduce a un incremento en la producción, el mantenimiento y el funcionamiento de estas células, promoviendo así la inmunotolerancia.
NKRF	Factor represor de NF- κ B	Interactúa con elementos de regulación negativa para genes de NF- κ B.
BTK	Tirosina Kinasa de Bruton	Crucial en el desarrollo de células B y su fallo se asocia a inmunodeficiencias y fallos en la cadena pesada de Ig. Escapa a ICX.
IKBKG	Subunidad gamma reguladora del inhibidor del factor nuclear kappa B quinasa	Regula la activación de NF- κ B en IKK, por lo tanto, modula los genes de inflamación, inmunidad y supervivencia celular. Escapa a ICX.
TSC22D3	Proteína 3 de la familia de dominios TSC22	Disminuye la sensibilidad de macrófagos a LPS y TNF, se une al NF- κ B inhibiendo su acción transcripcional.
CYBB	Cytochrome b-245 beta chain	Cataliza la formación de ROS y es un componente primario del sistema oxidasa de los fagocitos. Sus alteraciones disminuyen la capacidad microbicida.

Notas aclaratorias: en la tabla se encuentran diferentes genes codificados en el cromosoma X que son relevantes en la respuesta inmune diferenciada por sexo. (*) Indica genes relacionados con ejes hormonales y (**) indica genes que codifican para clústeres de diferenciación celular.

Fuente: elaboración propia.

En el tejido pulmonar existe un balance de subespecies de células dendríticas diferenciadas, convencionales (cDCs) y plasmacitoides (pDCs). Las cDCs son capaces de inducir la producción de interferón gamma (IFN- γ) por las células natural killers (NKs) tras la estimulación por IL-12 (23, 24) y provocan una respuesta proinflamatoria Th1, especializada en la protección contra agentes víricos. Por su parte, la cascada de señalización de los TLRs en pDCs resulta en la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleuquina 6 (IL-6) y secreción masiva de interferones tipo I (IFN- α /- β), esenciales para el paso hacia una

respuesta adaptativa efectiva (25, 26). Las líneas de evidencia indican que la desregulación del recuento de células dendríticas y proporción de sus subtipos acarrearán un desequilibrio de la respuesta inmune en la patogenicidad del COVID-19 (24, 27).

La unión de los IFN de tipo I a sus receptores (IFNAR1 y IFNAR2) induce la activación de la vía JAK-STAT y, por medio de factores de transcripción (tabla 1), inician la expresión de programas enfocados en disminuir la replicación viral (IFN-stimulated genes-ISGs) y a regular la proliferación y la actividad de las células NK, macrófagos y neutrófilos (28).

Análisis clínicos en pacientes con COVID-19 han sugerido que la rápida inducción de IFN tipo I y la producción de IFN- α elevada y sostenida tiende a mostrar cuadros clínicos más leves, lo cual es más frecuente en las mujeres (tabla 2), gracias a la hipersensibilidad de TLR7s mediada por hormonas sexuales como los estrógenos y factores ligados al cromosoma X en esta población (29). Por el contrario, una respuesta de IFN tardía o insuficiente conduce a una desregulación del reclutamiento de células mieloides, provocando un ciclo de amplificación del estado

inflamatorio, proceso acentuado en la población masculina (30-32). Asimismo, algunos estudios han reportado que la neumonía potencialmente mortal por COVID-19 puede estar vinculada a la presencia de células B reactivas al IFN tipo I, productoras de anticuerpos autorreactivos (32, 33). Bastard *et al.* reportaron que de una muestra de 987 individuos hospitalizados por un grado crítico de neumonía por COVID-19, el 10,2% eran positivos para IgG neutralizantes de IFN tipo I, dentro de los cuales alrededor del 94% correspondía a hombres (33).

Tabla 2. Acción de las hormonas sexuales femeninas en las células del sistema inmune

Célula receptora	Función de estrógenos y progesterona
Linfocitos T reguladores	La progesterona y el estrógeno estimulan la diferenciación y la proliferación de los linfocitos Treg, potenciando así su función supresora y además estimulan las vías de IFN- α , acciones que en conjunto permiten controlar la replicación viral, evitando una inflamación excesiva y autorreforzada al promover la inmunotolerancia.
Macrófagos y monocitos	Las concentraciones fisiológicamente altas de estrógeno y progesterona en mujeres actúan como inhibidores de la inmunidad innata al reprimir la producción de IL-1 (una citoquina Th1), dado que disminuyen la cantidad de receptores CD16 que regulan dicha secreción proinflamatoria por parte de las células. Por otro lado, bajas concentraciones de ambas hormonas estimulan la liberación IL-1, IL-6 y TNF- α . Las mujeres además presentan un mayor número de macrófagos tisulares y su acción fagocitaria es más eficiente en ellas.
Linfocitos T CD4 y CD8	El estrógeno influye en la activación, la producción de citoquinas y la diferenciación de los linfocitos T CD4. Del mismo modo, la hormona estimula las concentraciones de linfocitos T CD8 específicos para un patógeno. La progesterona, al actuar en los linfocitos T, reduce su proliferación, pero estimula su activación y diferenciación. Adicionalmente, inhibe la vía que genera la expresión génica de IL-2 al bloquear reversiblemente los canales de K en los linfocitos T. Respecto a la acción específica en los linfocitos T CD8+, se ha visto que reduce su citotoxicidad y su producción de IFN- γ .
Células NK	El estrógeno, al igual que la progesterona, en concentraciones fisiológicas disminuye la citotoxicidad de las células NK, sin embargo, su acción respecto al número es controversial.
Neutrófilos	Los estrógenos regulan la quimiotaxis, la infiltración y la producción de citoquinas como IL-6, IL-1B y TNF- α en los neutrófilos, dado que el estradiol al unirse al ERE de ADN de los neutrófilos propicia su proliferación y retrasa la apoptosis.

Linfocitos Th17	El estrógeno disminuye la producción de interleucina 17 por las células Th17. La progesterona de igual manera frena las respuestas Th17.
Células dendríticas	A través del ER- α , los estrógenos estimulan la diferenciación y aumentan el número de células dendríticas durante la inflamación, las cuales son necesarias para que se inicien los dos tipos de respuestas inmunitarias.
Linfocitos B y anticuerpos	El estrógeno aumenta la respuesta humoral mediante ER- α y b, estimulando la maduración, la diferenciación, la actividad, la supervivencia y la producción de anticuerpos de los linfocitos B y dichas acciones se optimizan en respuesta a infecciones. Los estrógenos aumentan la expresión de ARNm BAFF (B-cell activating factor), una citoquina fundamental para la supervivencia y la maduración de linfocitos B y el mismo efecto es visto con la progesterona. Por estas razones, la vacunación en las mujeres proporciona una protección más eficaz, ya que es concomitante con altas concentraciones de anticuerpos séricos.

Fuente: elaboración propia.

Entretanto, la regulación que ejercen los IFN de tipo I sobre las células NK se manifiesta en el marco de su actividad citolítica y en la producción de citoquinas (IFN- γ y TNF α) y quemoquinas (CCL3, CCL4 y CCL5). En el SARS-CoV-2 se ha visto que existe una disminución de linfocitos NK en la sangre, sugiriendo un arresto de estas células en el tejido pulmonar, cuya persistencia significaría una potenciación del daño tisular y un recrudecimiento de la severidad de la enfermedad, debido a la incapacidad regenerativa del tejido (34); sin embargo, otros autores han observado que las poblaciones de células NK de pacientes con COVID-19 exhiben un aumento de la expresión del receptor NKG2A, conduciendo a la disminución de la actividad citolítica y la expresión de TNF α e IFN- γ , manifestándose como un agotamiento funcional (34, 35) y una regulación a la baja de componentes del complejo MHC, limitando el potencial de reconocimiento de péptidos extraños en el sistema inmune y contribuyendo al desarrollo de una infección potencialmente mortal (36).

De esta manera, la concentración desproporcionada de linfocitos NK, evitada por las altas concentraciones de estrógenos, y la ausencia de su actividad citotóxica, se asocia

a un pronóstico negativo al presentarse una estimulación del ambiente proinflamatorio y una hiperactivación de los receptores del factor estimulante de las células del linaje de monocitos-macrófagos y de neutrófilos, como el CSF2RA (37) (tabla 1). En pacientes hombres con COVID-19 existe un aumento de la infiltración y la diferenciación de monocitos/macrófagos en el tejido pulmonar, viéndose la subespecie no clásica (CD14+CD16++) en mayor aumento, la cual tiene efectos proinflamatorios (38, 39). Las concentraciones altas de estrógenos en las mujeres reducen el número de células NK, sugiriendo una disminución de las poblaciones de monocitos/macrófagos, conduciendo así a la rectificación del equilibrio inmunológico.

Progesterona y estrógenos: ¿mismo equipo o rivales?

Las hormonas sexuales se ven involucradas en la regulación de múltiples tejidos y sistemas, entre los que se puede destacar el inmune (tabla 2). El contexto hormonal otorga una diferenciación clara entre sexos, dada por concentraciones significativamente mayores de estrógenos y progesterona en las mujeres (40).

En general, se puede afirmar que los estrógenos generan una disminución de la razón entre Th1/Th2, al inhibir la producción de citoquinas Th1, tales como IL-12, IFN- γ y TNF- α , y estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y TGF- β (41), potenciando la respuesta inflamatoria y reafirmando la autorregulación hormonal del sistema inmune femenino. La acción inmunoestimuladora que desempeña el estradiol resultaría favorables al inicio de la respuesta inmune, sin embargo, cuando esta se desborda en el CRS puede ser contrarrestada por las acciones antiinflamatorias o inmunosupresoras de la progesterona (42), por lo que esta resultaría esencial en la protección que se observa en las mujeres contra el COVID-19 (43).

Los mecanismos biológicos detrás de las propiedades de los estrógenos son mediados por su interacción con los receptores de estrógenos intracelulares o con los acoplados a la membrana que se encuentran en progenitores hematopoyéticos, linfocitos T CD4+, CD8+, células B, monocitos, macrófagos, DC, mastocitos y células NK (44, 45). La unión con sus receptores intracelulares permite que en conjunto actúen como reguladores transcripcionales sobre los elementos de respuesta a estrógenos, modulando de esta manera la transcripción de genes diana involucrados en el sistema inmune innato y adaptativo (45, 46). Asimismo, se han descrito propiedades antivirales de los estrógenos mediante los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos en SARS-CoV y MERS-CoV con un posible enfoque terapéutico (47).

Durante la fase lútea del ciclo ovárico se presenta un aumento considerable de las concentraciones de estrógenos, lo cual se traduce en una respuesta inmune con predominio Th2, dado por una disminución de la producción de IL-2 y un aumento de IL-4 por parte de linfocitos T (48). También se ha visto un aumento en el número de neutrófilos, acompañado de una disminución de las células NK (49).

Tras la sinapsis inmunitaria en los nódulos linfoides se favorece la proliferación de linfocitos T naive (Th0) y su diferenciación en respuesta al microambiente de citoquinas. Se ha visto que la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+ se reduce

de manera severa en pacientes infectados por SARS-CoV-2, indicando un predominio de la respuesta citotóxica, sin embargo, el estradiol invierte esta proporción (47). Asimismo, se ha reportado que los estrógenos potencian la proliferación de los linfocitos T reguladores por vía del aumento de la expresión de FoxP3 (tabla 1), promoviendo la inmunotolerancia (45, 50).

En el sistema cardiovascular, los estrógenos ejercen un rol protector en la función endotelial al unirse al elemento de respuesta a estrógenos del promotor del gen de la óxido nítrico sintasa endotelial en condiciones estresoras como la hipoxia, característica de las primeras etapas de COVID-19 (47), generando un aumento en la transcripción y la actividad de la enzima (51), lo que conduce a un incremento de la secreción de óxido nítrico que atenúa la respuesta vasoconstrictora, ayudando a mantener el flujo sanguíneo y protegiendo el tejido pulmonar. Este efecto del estrógeno es potenciado por su influencia en la producción de prostaciclina y la disminución de los niveles producidos del vasoconstrictor endotelina-1 (47), por lo tanto, pese a las altas tasas de infección por SARS-CoV-2 en mujeres premenopáusicas (4), posiblemente atribuibles a la acción de las altas concentraciones fisiológicas de estrógenos que estimulan la expresión de ECA2 (52), el papel protector que ejercen los estrógenos y la progesterona se refleja en que, en la mayoría de las pacientes, la infección no evoluciona a un estado crítico, siendo más baja la incidencia de casos fatales. Esto es demostrado en un estudio sobre el uso de estrógenos exógenos en grupos de mujeres peri y posmenopáusicas con COVID-19, donde la cohorte en terapia de reemplazo hormonal indicó una tasa de mortalidad del 2,28%, mientras que de la cohorte sin la terapia falleció el 6,51% (53).

La progesterona ejerce sus efectos a través de los receptores de progesterona, los cuales pueden ser de tipo intracelulares o acoplados a la membrana, al igual que los estrógenos, y pueden encontrarse en la gran mayoría de las células del sistema inmunitario y en células epiteliales y endoteliales presentes en la vía respiratoria (50, 54). Se sabe que la progesterona, además de sus receptores clásicos, puede unirse a receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides. Se

teoriza que su acción sobre los receptores de mineralocorticoides aumenta la volemia, lo que causa una reducción de la actividad del eje renina-angiotensina, disminuyendo la producción de angiotensina II, la cual tiene efectos proinflamatorios perjudiciales al momento de luchar contra el SARS-CoV-2 (55) (figura 3). Por otro lado, los receptores de glucocorticoides actúan en los linfocitos T para ejercer un papel inmunomodulador y antiinflamatorio (56). Por último, se ha observado que niveles fisiológicos de progesterona en las mujeres estimulan: anfiringulina, IL-6, TGF- β e IL-22, las cuales van a propiciar la proliferación y la reparación del epitelio alveolar (54).

Paralelamente, se conoce que la progesterona en líneas generales favorece un predominio de la producción de citoquinas Th2 sobre las Th1, por lo que inhibe la producción de IL-12 e IL-1B por parte de macrófagos y DC (50) (tabla 2).

ABC del X Y en inmunidad

El cromosoma X contiene más de 150 millones de pares de bases de ADN, con más de 800 genes codificantes de proteínas (57). Además, es el cromosoma que posee la mayoría de los genes relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo (tabla 1), así como una gran parte (10%) de todos los microRNA (miRNA) del genoma (20).

En contraparte, el cromosoma Y contiene apenas 60 millones de pares de bases de ADN, su porción larga es heterocromática y tiene un reducido número de genes codificantes de proteínas, que en general son propias del desarrollo sexual masculino o transposiciones autosómicas (57).

Estudios filogenéticos mostraron que hombres con haplogrupo I (uno de los linajes del cromosoma Y más común en Europa) tenían una respuesta inflamatoria alta y una baja inmunidad adaptativa (58). Los autosomas y el cromosoma X ven regulado su estado eucromático/heterocromático por el cromosoma Y, es decir, que este controla la expresión y el silenciamiento de los genes, incluyendo los de respuesta inmune. Del mismo modo, el cromosoma Y regula el empalme genético alternativo, el cual es específico

según la población celular y tisular.

La mitocondria celular cumple funciones no solo bioenergéticas y biosintéticas, de las que depende la replicación y la supervivencia del SARS-CoV-2 en el huésped (59), sino que también tiene funciones de regulación fundamentales en la respuesta inmune innata y adaptativa (60), así como para la activación y la supervivencia de fenotipos específicos de las células inmunes, como en los macrófagos, cambiando su fenotipo proinflamatorio (M1) al antiinflamatorio (M2) gracias al paso del ciclo de los ácidos tricarbóxicos a la β -oxidación (61). Asimismo, la membrana externa de la mitocondria contiene la proteína señalizadora antiviral mitocondrial que se activa por receptores similares a RIG-I (62). Se estima que su correcto funcionamiento es crucial para evitar que los macrófagos induzcan el CRS tras ser infectados por SARS-CoV-2 (63).

Se teoriza que estos mecanismos asociados a la mitocondria explican la diferencia en mortalidad y contagios masculinos, debido a una menor eficacia de las mitocondrias de hombres. Esta menor eficacia se explica ya que la herencia de la mitocondria siempre es materna (64), y en el proceso de maduración del óvulo la mitocondria es sometida a un "control de calidad", donde se analiza si hay defectos o mutaciones, este control solo se ve en especímenes femeninos (65).

Conclusión

Esta revisión confirma una disparidad de la infección y la evolución patológica del COVID-19 atribuida al sexo, presentándose una menor severidad y mortalidad en la población femenina a nivel global.

Se propone que a raíz del balance de hormonas inmunoestimuladoras (estrógenos) e inmunosupresoras (progesterona) y su acción conjunta, aunque separada en ciertos momentos de la respuesta inmunitaria, se explica la protección de las mujeres frente a la infección por SARS-CoV-2.

En términos de factores diferenciales endocrinos existe una mayor reserva de ECA2 en mujeres, pues expresan al doble el gen de la ECA2 ubicado en el cromosoma X, además poseen

una tendencia a presentar polimorfismos y dimerizaciones diversas, lo que dificulta la interacción con el virus. De igual manera, menores valores en mujeres de TMPRSS2, debido a la menor estimulación por andrógenos, dificultan la entrada del virus a la célula.

Asimismo, las citoquinas condicionan el riesgo de daño tisular y la progresión nociva de la enfermedad. A saber, mayores cantidades de IFN evidenciables en mujeres ejercen un papel protector en la defensa antiviral, logrando reducir el deterioro clínico.

El dimorfismo sexual existe y se evidencia en la patogenicidad del COVID-19. Siendo así el avance investigativo y tecnológico con base en esta premisa es crucial para el correcto entendimiento de las enfermedades.

Agradecimientos

Los autores manifiestan gratitud a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, expresamente a la profesora Angélica María González Clavijo, quién facilitó un espacio académico para el desarrollo de esta investigación.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores niegan haber recibido financiación de cualquier tipo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

- [1] Llanes A, Restrepo CM, Caballero Z, Rajeev S, Kennedy MA, Leonart R. Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information Has Been Used to Deal with Past Outbreaks and the COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci.* 2020;2:1–30. <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0448.v1>
- [2] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [3] Statista. COVID-19: número de muertes por país en 2021 [Internet]. [citado 2022 febr. 05]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/#statisticContainer>
- [4] INS. COVID-19 en Colombia [Internet]. [citado 2021 en. 13]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
- [5] Basso N. Capítulo 24 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. Saha [Internet]. 2014;(24):114–6. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/1/pdf/libro-hipertension/Cap.024.pdf>
- [6] Oliva-Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Rev Científ Inst Nac Salud.* 2020;3(2):79–86. <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
- [7] Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest.* 2020;44(5):951–6. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
- [8] Aksoy H, Karadag AS, Wollina U. Angiotensin II receptors: Impact for COVID-19 severity. *Dermatol Ther.* 2020;33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.13989>
- [9] Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, *et al.* Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology.* 2020;9(1):53–64. <https://doi.org/10.1111/andr.12836>
- [10] Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS-COV-2 compared to the single x-chromosome in males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>
- [11] Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CY, Norris CM, *et al.* Sex differences in COVID-19: Candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2020;320(1):H296-304. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00755.2020>
- [12] Darbani B. The expression and polymorphism of entry machinery for covid-19 in human: Juxtaposing population groups, gender, and different tissues. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>
- [13] Moradi F, Enjzab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2003-6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.014>
- [14] Ferretti L, Gagnat A. Déficit androgénico ligado a la edad. *EMC Urol.* 2020;52(2):1-5. [https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(20\)43728-4](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(20)43728-4)
- [15] López-Reyes A, Martínez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Cárdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-Gonzalez B, *et al.* NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11(octubre):1-9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570251>
- [16] Lee S, Channappanavar R, Kanneganti T. Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1083-99. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.005>
- [17] van den Berg DF, te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 2020;11(junio):1-6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
- [18] Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6):1-10. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>
- [19] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685>
- [20] Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: Might they explain male/female differences?: The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *BioEssays.* 2011;33(11):791-802. <https://doi.org/10.1002/bies.201100047>
- [21] Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, *et al.* Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
- [22] Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, *et al.* Association of toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: Findings from a nested case-control study. *Elife.* 2021;10:1-15. <https://doi.org/10.7554/eLife.67569>
- [23] Smit JJ, Lindell DM, Boon L, Kool M, Lambrecht BN, Lukacs NW. The balance between plasmacytoid DC versus conventional DC determines pulmonary immunity to virus infections. *PLoS One.* 2008;3(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001720>
- [24] Campana P, Parisi V, Leosco D, Bencivenga D, Della Ragione F, Borriello A. Dendritic Cells and SARS-CoV-2 Infection: Still an Unclear Connection. *Cells.* 2020;9(9). <https://doi.org/10.3390/cells9092046>
- [25] Han J, Sun J, Zhang G, Chen H. Dcs-based therapies: Potential strategies in severe sars-cov-2 infection. *Int J Med Sci.* 2021;18(2):406-18. <https://doi.org/10.7150/ijms.47706>

- [26] Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis E, Sousa C. Innate Antiviral Responses by Means of TLR7-Mediated Recognition of Single-Stranded RNA. *Science*. 2004;303(5663):1529-31. <https://doi.org/10.1126/science.1093616>
- [27] Zhou R, Kai-Wang TK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X, *et al.* Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3614132>
- [28] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):87-103. <https://doi.org/10.1038/nri3787>
- [29] Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Aspod C, *et al.* X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- α Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J Immunol*. 2014;193(11):5444-52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303400>
- [30] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- [31] Feng E, Balint E, Poznanski SM, Ashkar AA, Loeb M. Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*. 2021;10(3):708. <https://doi.org/10.3390/cells10030708>
- [32] Lopez L, Sang PC, Tian Y, Sang Y. Dysregulated interferon response underlying severe covid-19. *Viruses*. 2020;12(12):1433. <https://doi.org/10.3390/v12121433>
- [33] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515). <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- [34] Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, Pozzi G. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul*. 2020;77. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100737>
- [35] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- [36] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
- [37] van Eeden C, Khan L, Osman MS, Tervaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in covid-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176351>
- [38] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- [39] Kosyreva A, Dzhililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:1-16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.682871>
- [40] Andrológica. Estrógenos en el hombre [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 13]. Disponible en: <https://andrologica.es/2/estrogenos-en-el-hombre/>
- [41] Salem ML. Estrogen, a double-edged sword: Modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(1):97-104. <https://doi.org/10.2174/1568010043483944>
- [42] Gargaglioni LH, Marques DA. Reply to Jakovac: Sex differences in COVID-19 course and outcome: progesterone

- should not be neglected. *J Appl Physiol.* 2020;129(5):107–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00835.2020>
- [43] Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [44] Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>
- [45] Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2018;9:1–21. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
- [46] Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015;294(2):36–69. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.018>
- [47] Breithaupt-Faloppa AC, Correia CJ, Prado CM, Stilhano RS, Ureshino RP, Moreira LF. 17 β -estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV2 infection. *Clinics.* 2020;75(24):1–8. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1980>
- [48] Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman MJ, De Leij L, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: A Th2-type response? *Fertil Steril.* 2000;74(5):1008–13. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01553-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01553-3)
- [49] Barañao RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Saegre.* 2009;16(2):20–30.
- [50] Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinol (Estados Unidos).* 2020;161(9):1–8. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>
- [51] Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E562–7. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
- [52] Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, *et al.* Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ.* 2010;1(1):6. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-1-6>
- [53] Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, *et al.* Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2020;18(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>
- [54] Pinna G. Sex and COVID-19: A Protective Role for Reproductive Steroids. *Sci Soc.* 2020;32(1):P3–6. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.004>
- [55] Jakovac H. Sex differences in COVID-19 course and outcome: Progesterone should not be neglected. *J Appl Physiol.* 2020;129(5):107–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00740.2020>
- [56] Hierweger AM, Engler JB, Friese MA, Reichardt HM, Lydon J, DeMayo F, *et al.* Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(2). <https://doi.org/10.1111/aji.13084>
- [57] Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. The Role of Genetic Sex and Mitochondria in Response to COVID-19 Infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):629–34. <https://doi.org/10.1159/000508560>
- [58] Maan AA, Eales J, Akbarov A, Rowland J, Xu X, Jobling MA, *et al.* The y chromosome: A blueprint for men's health? *Eur J Hum Genet.* 2017;25(11):1181–8. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.128>
- [59] El-Bacha T, Da Poian AT. Virus-induced changes in mitochondrial bioenergetics as potential targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(1):41–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2012.09.021>

- [60] Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015;42(3):406–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
- [61] Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, *et al.* Diverse roles of mitochondria in immune responses: Novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
- [62] Hee JS, Cresswell P. Viperin interaction with mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) limits viperin-mediated inhibition of the interferon response in macrophages. *PLoS One*. 2017;12(2):1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172236>
- [63] Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, *et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>
- [64] Silkaitis K, Lemos B. Sex-biased chromatin and regulatory cross-talk between sex chromosomes, autosomes, and mitochondria. *Biol Sex Differ*. 2014;5(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-5-2>
- [65] Lieber T, Jeedigunta SP, Palozzi JM, Lehmann R, Hurd TR. Mitochondrial fragmentation drives selective removal of deleterious mtDNA in the germline. *Nature*. 2019;570(7761):380–4. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1213-4>

Marca más prescrita
en Colombia*



PreDial[®] Lex

Metformina de liberación extendida

#1 Primera y Única
metformina 850 mg lex
en Colombia



Reduce
significativamente
la incidencia de los
efectos adversos
provocados por las
metforminas
tradicionales.¹









1. Blonde L et al: Gastrointestinal Tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: Results of a retrospective Cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(4):565-572.W ; <https://doi.org/10.1185/030079904125003278>
*MEDICAMENTOS DE MARCA EN CONCENTRACIONES DE 850 MG, DATA MARZO 2020 CLOSE UP - LABORATORIO SILANES S.A. DE C.V. MEXICO - RS. INVIMA 2018M-0012569-R1 / PREDIAL LEX 850 MG - LABORATORIO SILANES S.A. DE C.V. MEXICO - INVIMA 2012M-0013120.
"Material dirigido exclusivamente para el cuerpo médico".

Indicaciones: Como adyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II, que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonamida. Alternativo en el manejo de la diabetes tipo I (insulinodependiente), según criterio del especialista.

DIABETRICS[®]
361° EN FUNCIÓN DE LA VIDA

Caso clínico

Hipofisitis con imagen normal

Juanita González-Arango ¹, Andrés Felipe García ¹, Valentina Estupiñán-Vargas ¹,
Claudia Monsalve-Arango ², Carolina Aguilar-Londoño ², Natalia Aristizabal-Henao ²,
José Luis Torres-Grajales ²

¹Pontificia Universidad Bolivariana, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

Cómo citar: González-Arango J, García AF, Estupiñán-Vargas V, Monsalve-Arango C, Aguilar-Londoño C, Aristizabal-Henao N, et al. Hipofisitis con imagen normal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e742.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.4.742>

Recibido: 01/Mayo/2022

Aceptado: 26/Septiembre/2022

Publicado: 30/Noviembre/2022

Resumen

Introducción: la hipofisitis es una enfermedad inflamatoria de la hipófisis que puede comprometer cualquier porción de la glándula y generar alteración en los ejes hormonales. Dentro de las causas primarias la más frecuente es la hipofisitis linfocítica o autoinmune.

Objetivo: presentar un caso de interés con el abordaje clínico realizado.


Presentación del caso: en el texto se presenta el caso de una paciente con antecedente personal de lupus a quien se le documentan deficiencias hormonales hipofisarias y en quien se realiza un diagnóstico presuntivo de hipofisitis autoinmune con base en la clínica y los hallazgos de laboratorios, pero con imágenes craneales normales, descartando los demás diagnósticos diferenciales.

Discusión y conclusión: la hipofisitis se puede clasificar como primaria o secundaria según la causa, el diagnóstico definitivo es con la patología que en muchos casos no es necesaria. Las imágenes de silla turca apoyan el diagnóstico y ayudan a descartar diferenciales, pero existen casos descritos de hipofisitis con exámenes normales. Además, se presenta el abordaje diagnóstico a la deficiencia de hormonas pituitarias en una paciente con enfermedad autoinmune con sospecha de adenohipofisitis por clínica, antecedentes y perfil bioquímico aun en el contexto de imágenes normales.

Palabras clave: adenohipofisitis, enfermedades autoinmunes, hipofisitis, hipofisitis autoinmune, hipófisis, silla turca.

Destacados

- Se destaca la presentación inusual de una posible hipofisitis en paciente con enfermedad autoinmune.
- Dentro de la sospecha clínica de hipofisitis es relevante diferenciar entre causas primarias y secundarias para realizar un enfoque adecuado.
- La imagen es un soporte para el diagnóstico de hipofisitis, pero no es un criterio necesario para su diagnóstico y este se puede sospechar con imágenes normales.

 **Correspondencia:** Juanita González Arango, calle 78B #72a-109, Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín, Medellín, Colombia. Correo-e: juanitagonzalezarango@gmail.com

Hypophysitis with normal imaging

Abstract

Background: A hypophysitis is an inflammatory disease of the pituitary gland that compromise any portion of the gland and compromise the hormonal axes. Among the primary causes, the most frequent is lymphocytic or autoimmune hypophysitis.

Purpose: To present an interesting case and its clinical approach.

Case presentation: In the text we present a patient with history of lupus in whom pituitary hormone deficiencies were documented with a presumptive diagnosis of autoimmune hypophysitis. The diagnosis was based on clinical and laboratory findings. Cranial images were unremarkable, ruling out differential diagnoses

Discussion and conclusion: Hypophysitis can be classified as primary or secondary depending on the underlining cause. The final diagnosis is made with the pathology report. Cranial images support the diagnosis and help to rule out differentials but there have been described cases of hypophysitis with normal images. We present the diagnostic approach to pituitary hormone deficiency in a patient with autoimmune disease with suspected adenohypophysitis based on clinical symptoms, history and biochemical profile, even in the context of normal images.

Keywords: Adenohypophysitis, Autoimmune diseases, Hypophysitis, Autoimmune hypophysitis, Hypophysitis, Sella Turcica.

Highlights

- We highlighted the unusual presentation of a possible hypophysitis in a patient with autoimmune disease.
- Within the clinical suspicion of hypophysitis, it is relevant to differentiate between primary and secondary causes in order to carry out an adequate approach to the diagnosis.
- The cranial image is useful as a support for the diagnosis of hypophysitis but it is not a necessary criterion for its diagnosis.

Introducción

La hipofisitis es una enfermedad inflamatoria de la hipófisis que puede comprometer cualquier porción de la glándula y generar alteración en los ejes hormonales. Se clasifica según la causa y la zona hipofisiaria afectada.

Esta puede ser primaria o secundaria a una enfermedad sistémica ya conocida, en la cual dentro de las causas primarias se encuentra la hipofisitis linfocítica o autoinmune, la cual constituye el 71% de los casos y que a su vez se clasifica según la zona anatómica comprometida en: adenohipofisitis, infundibuloneurohipofisitis o pan-hipofisitis autoinmune (1).

Presentación del caso

Una mujer de 36 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, fibromialgia y trastorno de ansiedad, se presentó al servicio de urgencias por un episodio de síncope e hipotensión. Ingresa alerta,

consciente, orientada, con presión arterial de 80/55 mmHg, con el resto de los signos vitales dentro de rangos normales, sin requerimiento de medicamentos vasoactivos o traslado a unidad de alta dependencia. La paciente venía con manejo para su enfermedad autoinmune únicamente con cloroquina interdiaria, refería ser alérgica a “todos los opioides” y no había recibido ningún esteroide en los últimos dos años por temor al aumento de peso con los mismos.

Fue evaluada en el servicio de urgencias por Reumatología, quien documentó dentro del estudio inicial la actividad del lupus con un puntaje de la escala SLEDAI-2K de 9 (dado por leucopenia, eritema malar, hipocomplementemia y artralgias inflamatorias) con actividad moderada de la enfermedad. Dentro del interrogatorio su queja principal era fatiga extrema asociada a hipotensiones sintomáticas que se habían exacerbado en los últimos meses previos a la consulta por urgencias con múltiples episodios de lipotimias. Negaba otros síntomas como aumento de la coloración de pliegues o mucosas,

no había aumento en la caída del pelo o las uñas, sin resequead excesiva de la piel y sin cambios relevantes en el hábito intestinal.

Por la hipotensión persistente y las quejas de fatiga fue evaluada por el servicio de Endocrinología, quienes con base en estudios bioquímicos realizados, previo al inicio de esteroides, diagnosticaron insuficiencia adrenal secundaria con cortisol 8 am suprimido (< 1ug/dl n 5–23 ug/dl) y ACTH baja (2,29 ng/l), hipotiroidismo central (TSH 0,4 uU/ml, n 0,4–4,5 uU/ml y T4I de 0,56 ng/dl, n 0,8–2 ng/dl) y sospecha de deficiencia de hormona del crecimiento con somatomedina C por debajo del valor de referencia por edad y sexo, asociado a hormona del crecimiento baja (no se realizó prueba confirmatoria con test de estimulación). Los niveles de prolactina y hormonas sexuales fueron normales, al igual que los electrolitos, el perfil lipídico y las funciones renal y hepática.

Dentro del abordaje diagnóstico y con los hallazgos bioquímicos de hipopituitarismo se realizó una resonancia magnética de silla turca en equipo de tres teslas, donde no se encontró ninguna anormalidad que explicara los síntomas o las alteraciones bioquímicas previamente documentadas. Con base en la clínica, las alteraciones bioquímicas y la actividad de su enfermedad autoinmune de base se realizó un diagnóstico presuntivo de hipofisitis autoinmune, teniendo en cuenta que se habían descartado los principales diagnósticos diferenciales como lesión hipofisaria tipo tumor o adenoma, y uso de medicamentos previos como esteroides y opioides. Se inició manejo sintomático con reemplazo hormonal, hidrocortisona y luego levotiroxina (teniendo en cuenta el orden de la suplementación para evitar desencadenar una crisis adrenal), con lo que la paciente mejoró de forma considerable sus síntomas subjetivos de fatiga y los episodios de lipotimia e hipotensiones, fue dada de alta para continuar seguimiento ambulatorio por Reumatología y Endocrinología.

Discusión

Otras de las hipofisitis primarias son: granulomatosa, xantomatosa y plasmocítica.

Dentro de las causas secundarias se despliega un gran arsenal de posibilidades, donde se encuentran: uso de medicamentos (como inhibidores del "check point", interferón alfa, ribavirina, entre otros), enfermedades selares y paraselares (germinomas, quistes de Rathke, craneofaringiomas), relacionadas con enfermedades sistémicas (sarcoidosis, vasculitis, histiocitosis de Langerhans, síndrome de Cogan, entre otras), infecciosas-bacterianas (tuberculosis, sífilis, borrelia, entre otras), virales (citomegalovirus, herpes simple, varicela e influenza, entre otros), fúngicas o parasitarias (12, 13, 14).

La hipofisitis autoinmune puede presentarse de forma aislada o junto a otra enfermedad autoinmune previamente diagnosticada (1). La presentación más frecuente es la adenohipofisitis linfocítica, la cual fue descrita por primera vez en 1992 por Goudie y Pinkerton (2) en la autopsia de una mujer con antecedente de enfermedad de Hashimoto que muere de choque circulatorio después de su segundo parto.

La adenohipofisitis linfocítica es una enfermedad rara con una frecuencia de presentación entre 0,24% y 0,8% de todos los casos de hipofisitis (3). La enfermedad predomina en mujeres, incluso en el 25–50% de los casos donde se presenta en pacientes con otras enfermedades autoinmunes incluyendo LES y Sjögren (4), como en el caso de la paciente presentada en este caso clínico.

Los ejes hormonales comprometidos varían, pero típicamente hay compromiso temprano del eje corticotropo y tirotrópico (1), lo cual es diferente a los casos de hiposecreción por adenomas hipofisarios donde los primeros ejes comprometidos son el somatotropo y el gonadotropo (5). En el caso de nuestra paciente, los ejes hormonales hipofisarios comprometidos de forma inicial son los típicamente afectados en la hipofisitis.

El diagnóstico definitivo lo da la patología hipofisaria, encontrando un infiltrado linfoplasmocítico donde predominan las células T con relación CD4/CD8 2:1 y con infiltrado de macrófagos y eosinófilos en menos cantidad (6, 7). En muchos escenarios clínicos, la patología constituye un procedimiento invasivo

que no es necesario solo para el diagnóstico de la condición.

Las imágenes podrían soportar el diagnóstico en muchos de los pacientes y descartar diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que en muchos casos los hallazgos de hipofisitis se confunden con adenomas (8). Las características más importantes en la resonancia magnética de silla turca para el diagnóstico son: agrandamientos moderados de la glándula, extensión supraselar simétrica, realce homogéneo y engrosamiento del infundíbulo de hipofisarios sin desviación de este (9). A pesar de ser un apoyo diagnóstico importante, hay que tener en cuenta que en series de pacientes con otras causas de hipofisitis, hasta el 30% de las imágenes son completamente normales (10), como en el caso presentado, y que esto no descarta la enfermedad ni predice las complicaciones de esta.

Cuando se revisa específicamente la adenohipofisis linfocítica en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, es llamativo que todas las pacientes descritas tenían actividad moderada a grave del lupus al momento del diagnóstico de la hipofisis (11), al igual que nuestra paciente. En los casos clínicos, los hallazgos en imágenes fueron muy variables con una paciente presentada con imágenes completamente normales, así como en el caso reseñado aquí.

El manejo específico depende del efecto de masa que pueda tener la lesión en el sistema nervioso central y la gravedad de las otras enfermedades autoinmunes de base, si es que están presentes. El reemplazo hormonal es el tratamiento sintomático de elección para la hipofisitis, así como en nuestra paciente se inició reemplazo con hidrocortisona oral y levotiroxina con excelente respuesta clínica y resolución completa de los síntomas.

En el caso de efecto de masa o enfermedad autoinmune con manifestaciones graves, el manejo de elección son los esteroides en diferentes esquemas, se han descrito protocolos de inmunosupresión con otros medicamentos como rituximab y ciclofosfamida basada en recomendación de expertos (1).

Conclusiones

Presentamos un caso que demuestra el abordaje diagnóstico a la deficiencia de hormonas pituitarias en una paciente con enfermedad autoinmune de base, donde se excluyeron los diagnósticos diferenciales iniciales más probables y donde la sospecha de adenohipofisitis, probablemente linfocítica por el contexto de la paciente, es un diagnóstico diferencial que toma peso y se debe tener en cuenta en el abordaje. Esta última es una entidad que se puede sospechar por clínica, antecedentes y perfil bioquímico, aun en el contexto de imágenes normales.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no declaran fuentes de financiación para el desarrollo de este caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

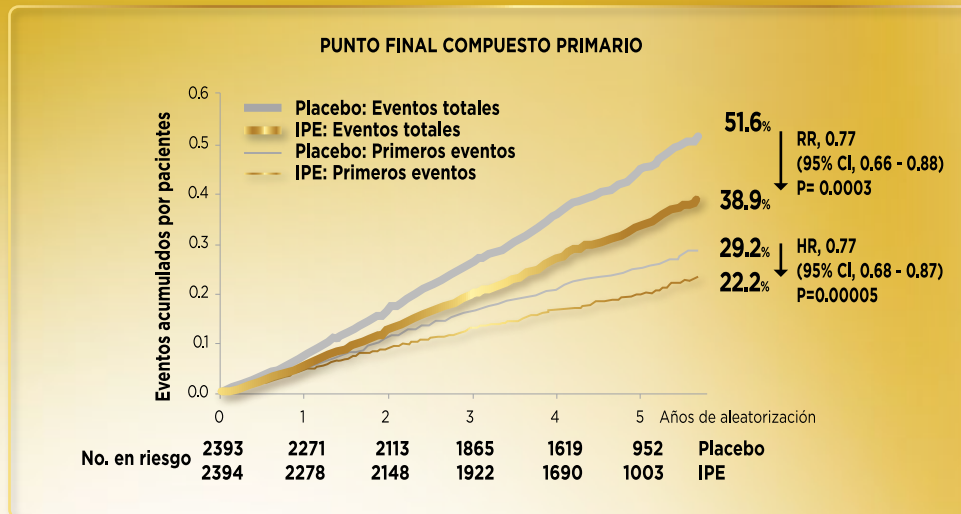
- [1] Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:412–6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.021>
- [2] Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. *J Pathol Bacteriol.* 1962;83:584–5. <https://doi.org/10.1002/path.1700830241>
- [3] Amereller F, Küppers AM, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S. Clinical Characteristics of Primary Hypophysitis – A Single-Centre Series of 60 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 mzo.;129(3):234–40. <https://doi.org/10.1055/a-1163-7304>
- [4] Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599–614. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>

- [5] Melded S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Williams Textbook of Endocrinology, 14a ed. Elsevier; 2020.
- [6] Gutenberg A, Busleu R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Bruck W. Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:329–38. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000149707.12335.8e>
- [7] Ezzat S, Josse R. Autoimmune Hypophysitis. En: Volpé R, ed. *Autoimmune Endocrinopathies*. Toronto, Canadá: The Wellesley Hospital, University of Toronto; 1999.
- [8] Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 oct.;30(9):1766–72. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1714>
- [9] Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, Muto M, Tortora F, Muto M, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. *Radiol Med.* 2020 mzo.;125(3):319–28. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01120-x>
- [10] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman B, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016 dic.;186(12):3225–35. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.020>
- [11] Xiang P, Wu Q, Zhang H, Luo C, Zou H. Autoimmune Hypophysitis With Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 oct. 7;11:579436. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.579436>
- [12] Chalan P, Thomas N, Caturegli P. Th17 Cells Contribute to the Pathology of Autoimmune Hypophysitis. *J Immunol.* 2021;206(11):2536–43. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001073>
- [13] Amirbaigloo A, Esfahanian F, Mouodi M, Rakhshani N, Zeinalizadeh M. IgG4-related hypophysitis. *Endocrine.* 2021;73(2):270–91. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02714-0>
- [14] Takahashi Y. Mechanisms in Endocrinology: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R59–66. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1051>

Beneficios cardiovasculares de Icosapentanoato de Etilo, superiores para personas con diabetes:

Datos del REDUCE-IT

Los datos del REDUCE-IT DIABETES demostraron que los beneficios del icosapentanoato de etilo (IPE) son mayores para las personas con diabetes que para las personas con riesgo cardiovascular (CV) sin diabetes.



Los resultados mostraron que los pacientes con diabetes que fueron tratados con estatinas más la terapia oral adecuada para el control glucémico (niveles de A1C del 7% en promedio) y se les adicionó IPE, experimentaron reducciones del riesgo absoluto del 7% en el primer evento CV y 12,7% en eventos totales, basado en un MACE de 5 puntos (que incluyen muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o angina inestable). Esto se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 23% (RR 0,77, IC del 95 %: 0,66-0,88, P = 0,0003) y un índice de riesgo (HR) de 0,77 (IC del 95 %: 0,68-0,87, P = 0,00005).

En los resultados finales, entre los diabéticos, el 22,2 % del grupo de IPE tuvo un primer evento, en comparación con el 29,2 % del grupo de placebo, con una diferencia absoluta entre los grupos de 4,8%, con una diferencia absoluta de 7.

De acuerdo con el autor principal del estudio, los pacientes con diabetes, sin enfermedad CV tuvieron una reducción del riesgo absoluto del 4 %; aquellos con enfermedad CV establecida sin diabetes experimentaron una reducción del riesgo absoluto del 6 % y aquellos con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida tuvieron una reducción del riesgo absoluto del 10%.

En general, en este grupo de pacientes, la eficacia y la seguridad fueron consistentes con las del estudio completo.








EPAPURE®
ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1gr

LA FORMA **MÁS PURA** DE
REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR



Caso clínico

Uso de dapagliflozina en pacientes con nefropatía por IgA: reporte de una serie de cinco casos

Jorge Rico-Fontalvo  ^{1,2}, Rodrigo Daza-Arnedo ², Juan Diego Montejo-Hernández ²,
Geraldine Romero-Martínez ³, Shairine Romero-Martínez ³, Tomás Rodríguez-Yáñez ³

¹Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

²Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), Bogotá, Colombia

³Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Cómo citar: Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Montejo-Hernández JD, Romero-Martínez G, Romero-Martínez S, Rodríguez-Yáñez T. Uso de dapagliflozina en pacientes con nefropatía por IgA: reporte de una serie de cinco casos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e774. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.774>

Recibido: 16/Agosto/2022

Aceptado: 30/Octubre/2022

Publicado: 15/Noviembre/2022

Resumen

Introducción: los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son terapias innovadoras que han mostrado beneficios más allá del control glicémico. La experiencia y los estudios clínicos de reciente publicación han corroborado su utilidad para la prevención de resultados adversos renales y cardiovasculares, por ello, sus beneficios se deben extrapolar a distintas poblaciones por fuera de la diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: presentar y describir el uso de dapagliflozina en cinco pacientes con nefropatía por IgA.


Presentación del caso: se describen cinco casos de pacientes con enfermedad renal crónica no diabética, con múltiples comorbilidades cardiovasculares, diagnóstico confirmado por biopsia de nefropatía por IgA, recibiendo terapia habitual con bloqueo RAS, esteroides según criterio del caso y manejo de comorbilidades. En quienes por persistencia de albuminuria, se adicionó dapagliflozina, con la cual, se obtuvo una reducción variable en los valores de la albuminuria en el tiempo.

Discusión y conclusión: el uso de dapagliflozina se asoció con una reducción en niveles de albuminuria en pacientes con nefropatía por IgA, similar a lo informado en estudios como el DAPA-CKD. No se pueden hacer comentarios con relación a evolución renal y mortalidad por el corto tiempo de seguimiento, por tal motivo, se hace necesario en nuestro medio potenciar las regulaciones y la adición a las guías de manejo de estas terapias en escenarios diferentes a diabetes mellitus.

Palabras clave: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, enfermedad renal crónica no diabética, nefropatía por IgA, factores riesgo cardiovascular, dapagliflozina, glomerulonefritis, proteinuria.

Destacados

- El uso de iSGLT-2i se asocia a una reducción de la albuminuria en pacientes con enfermedad renal no diabética.
- Pacientes con perfil de riesgo cardiovascular elevado y enfermedad glomerular podrían beneficiarse del uso de iSGLT-2i.
- Los beneficios en el uso de iSGLT-2i en pacientes con nefropatía por IgA podrían ir más allá de la reducción de riesgo cardiovascular.
- Los iSGLT-2i en pacientes con nefropatía son seguros y no mostraron incremento de eventos adversos en la serie de casos presentados.

 **Correspondencia:** Jorge Rico-Fontalvo, Nephromedicall IPS, carrera 43 #29-35, Clínica Oftalmológica de Sandiego, piso 1, Medellín, Antioquia. Correo-e: jorgericof@icloud.com

Use of dapagliflozin in patients with IgA Nephropathy: Report of a series of five (5) cases

Abstract

Background: Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are innovative therapies that have shown benefits beyond glycemic control. Experience and recently published clinical studies have confirmed its usefulness for the prevention of adverse renal and cardiovascular outcomes, therefore its benefits should be extrapolated to different populations outside of type 2 diabetes *mellitus*.

Purpose: to present and describe the use of dapagliflozin in five patients with IgA Nephropathy.

Case presentation: 5 cases of patients with non–diabetic chronic kidney disease are described, with multiple cardiovascular comorbidities, diagnosis confirmed by biopsy of IgA nephropathy, receiving usual therapy with RAS blockade, steroids according to the case criteria and management of comorbidities. In whom, due to persistence of albuminuria, dapagliflozin was added, with which a variable reduction in albuminuria values was obtained over time.

Discussion and conclusion: the use of dapagliflozin was associated with a reduction in albuminuria levels in patients with IgA nephropathy, similar to that reported in studies such as DAPA–CKD. No comments can be made in relation to renal evolution and mortality due to the short follow–up time, for this reason, it is necessary in our environment to strengthen the regulations and addition to the management guidelines of these therapies in scenarios other than diabetes *mellitus*.

Keywords: Sodium–Glucose Transporter 2 Inhibitors, non Kidney Diseases, Diabetic, IgA nephropathy, Cardiovascular Risk Factors, dapagliflozin, glomerulonephritis, proteinuria.

Highlights

- The use of SGLT–2i is associated with a reduction in albuminuria in patients with non–diabetic kidney disease.
- Patients with a high cardiovascular risk profile and glomerular disease could benefit from the use of SGLT–2i.
- The benefits of using SGLT–2i in patients with IgA nephropathy could go beyond reducing cardiovascular risk.
- SGLT–2i in patients with nephropathy are safe and did not show an increase in adverse events in the series of cases presented.

Introducción

Los inhibidores del cotransportador sodio–glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un nuevo grupo de medicamentos considerados terapias innovadoras, inicialmente concebidos como drogas antidiabéticas (1), los cuales tienen distintos mecanismos de acción bloqueando el cotransportador SGLT–2 del túbulo contorneado proximal y produciendo natriuresis y glucosuria (1, 2).

Las investigaciones de seguridad cardiovascular de estos fármacos, específicamente la experiencia derivada de los estudios Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetic *Mellitus* (EMPA–REG OUTCOME) con empagliflozina, CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) con canagliflozina y DECLARE–TIMI 58 con dapagliflozina, mostraron que son cardioprotectores, con una reducción

directa de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (2–5).

Dentro de los resultados secundarios se evidenció un importante impacto en desenlaces renales y falla cardíaca, por lo que los investigadores se plantearon el interrogante de: si estos beneficios cardiovasculares mostrados en estudios de seguridad cardiovascular en población diabética también se podría dar en no diabéticos, tanto en población con falla cardíaca como con enfermedad renal, y dichos estudios incluyeron población mixta, es decir, diabéticos como no diabéticos (6–10).

El primer estudio en incluir pacientes con enfermedad renal diabética que tenía el objetivo de investigar el impacto de los iSGLT2 fue el CREDENCE con canagliflozina (11). Este estudio incluyó pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal crónica (ERC) de fenotipo albuminúrico, mostrando una reducción de riesgo

de falla renal y eventos cardiovasculares (7). Posteriormente, se reportaron los resultados del estudio Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in CKD (DAPA-CKD) con dapagliflozina (9), en el cual la población no solo incluía individuos con enfermedad renal diabética (ERD); este estudio incluyó 4304 participantes, de los cuales el 33% tenían ERC no diabética. Dentro de los subanálisis, hallaron que los pacientes con enfermedad glomerular se beneficiaron del manejo con dapagliflozina, cumpliendo el objetivo primario que correspondía a la disminución del deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG), el requerimiento de diálisis o trasplante y muerte renal y cardiovascular (9, 12).

A raíz del estudio DAPA-CKD (9), en la subpoblación de pacientes con nefropatía por IgA, los resultados se mostraron bastantes favorables, evidenciados por una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal, alcanzando los objetivos primarios y secundarios preestablecidos con un buen perfil de seguridad (9, 12). Por lo anterior, distintas entidades regulatorias de algunos países latinoamericanos han aprobado el uso de dapagliflozina como nefroprotector en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica diabética y no diabética (6). En Colombia está pendiente avalar el uso de iSGLT2 en enfermedad renal no diabética.

A continuación, presentamos cinco casos clínicos de pacientes con nefropatía con IgA a quienes se les inició terapia con dapagliflozina con objetivo de nefroprotección, resaltando que se trata de una de las primeras experiencias locales publicadas en este subgrupo de pacientes.

Presentación de los casos

Caso 1

Paciente femenina de 54 años de edad, perfil de riesgo cardiovascular elevado, historia personal de hipertensión arterial crónica, dislipidemia e hipotiroidismo. Sin datos relevantes al examen físico. Se hace diagnóstico inicial de nefropatía por IgA hace siete años. En tratamiento con irbesartán de 150 mg al día, vitamina D de 2000 UI al día y levotiroxina de 25 mcg cada día; además, recibió omega 3 previamente. Con clasificación

de ERC estadio 3b A3 por nefropatía por IgA y ante la persistencia de proteinuria, el deterioro progresivo en función renal y el alto riesgo cardiovascular, se decide adicionar dapagliflozina al tratamiento médico. No se presentaron eventos adversos durante el periodo de observación y en seguimientos posteriores se logra documentar un descenso en proteinuria en aproximadamente un 68,9% del valor basal (figura 1), con un discreto descenso en valores de creatinina de 2,18 mg/dl a 1,94 mg/dl y variación en la TFG de 31 cc/min a 29 cc/min.

Caso 2

Paciente masculino de 36 años de edad, perfil de riesgo cardiovascular elevado, historia personal de hipertensión arterial crónica y enfermedad renal crónica de grado 2. Se documenta en seguimiento por nefrología diagnóstico de nefropatía por IgA, clasificación Oxford M1E0S1T1 con descenso en filtrado glomerular para una ERC estadio 2 A3, curso clínico de 12 años de evolución. En tratamiento actual con irbesartán de 300 mg cada día y recibió omega 3 previamente, la cual suspendió voluntariamente. En controles anteriores se había logrado mantener la proteinuria inferior a 1 gr/día, pero en los últimos meses presentó un ascenso progresivo en rango subnefrótico, por lo que se decide cambiar a un manejo coadyuvante con dapagliflozina. En seguimiento y con controles posteriores se logra identificar una reducción de proteinuria del 15,7% (figura 1), con incremento de creatinina de 1,9 mg/dl a 2,08 mg/dl y reducción inicial de la TFG de 57,3 mg/min a 52,8 mg/min. Sin registro de eventos adversos durante visitas periódicas posteriores. Continúa en seguimiento por nefrología con reducciones posteriores en proteinuria y a espera de pronóstico de función renal a largo plazo.

Caso 3

Paciente masculino de 69 años de edad, con alto riesgo cardiovascular, historia personal de hipertensión arterial crónica, diabetes *mellitus* tipo 2, fibrilación atrial, dislipidemia, hiperplasia prostática benigna y enfermedad renal crónica estadio 2 A3; en seguimiento por Nefrología y con diagnóstico de nefropatía por IgA desde hace 16 años. Examen físico sin datos relevantes.

El paciente estaba en tratamiento habitual con irbesartán + amlodipino de 300/5 mg al día, metoprolol de 50mg al día, hidroclorotiazida de 25 mg al día, metformina de 850 mg al día, atorvastatina de 40 mg al día, alopurinol de 100 mg al día, rivaroxaban de 20 mg al día y dutasterida/tamsulosina de 0,5/0,4 mg al día; además que se encontraba en controles con Urología por su patología prostática de manejo médico. En los últimos meses tuvo un ascenso en la proteinuria, por lo que se decide adicionar a manejo con dapagliflozina de 10 mg al día, mostrando una reducción en los niveles de proteinuria (figura 1), aproximadamente del 58,5%, sin variaciones en valores de creatinina basal y TFG calculada. No se documentan, de momento, eventos adversos durante el seguimiento.

Caso 4

Paciente masculino de 84 años de edad, de alto riesgo cardiovascular, con antecedentes de enfermedad renal crónica KDIGO estadio 2 A1, hipertensión arterial crónica, prediabetes, hiperplasia prostática benigna, hipotiroidismo y dislipidemia; quien se encuentra en seguimiento por Nefrología con diagnóstico de nefropatía por IgA. En tratamiento habitual con prednisolona de 30 mg al día, la cual venía recibiendo de manera estable sin cambios de dosis en los últimos controles. Además, amlodipino de 5 mg día, ASA de 100mg día, carbonato de calcio de 1500 mg día, calcitriol de 0,25 mcg al día, ácido fólico de 1 mg día, levotiroxina de 75 mcg día y atorvastatina de 40 mg día. Se decide inicio de manejo coadyuvante con dapagliflozina de 10 mg día ante el incremento en rangos de proteinuria. No se documentan eventos adversos después de comenzar el tratamiento. Se realiza control periódico para evaluar el comportamiento de relación albuminuria/creatinuria, con lento descenso de esta, sin variaciones significativas en niveles de creatinina.

Caso 5

Paciente femenina de 44 años, con antecedente de hipertensión arterial crónica y enfermedad renal crónica grado 2, a quien se le establece un diagnóstico por biopsia de nefropatía por IgA. En tratamiento habitual con

irbesartán de 300 mg día y prednisolona de 30 mg día, la cual estaba recibiendo de manera estable desde hace seis meses sin cambios en la dosis y calcitriol de 0,25 mcg al día. Se identifica albuminuria de 1118 mg/g, con creatinina basal de 1,8 mg/dl, por lo cual se decidió adicionar a manejo de dapagliflozina de 10 mg/día, donde el control a los tres meses estableció una reducción de albuminuria de aproximadamente el 7%, valor actual de 1040 mg/g, sin variaciones en valores de creatinina basal. Al momento sin documentarse eventos adversos de infección urinaria, genital o hipoglicemia.

Discusión

El enfoque tradicional del manejo de la enfermedad glomerular se centra en estrategias orientadas hacia la nefroprotección (13, 14). Dentro de estas intervenciones se distinguen el control de la presión arterial, el bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona (RAS) y, según la etiología, el garantizar una adecuada inmunomodulación (13, 14). Recientemente, se ha dado un crecimiento en las estrategias orientadas a la protección renal con reducción de resultados adversos cardiovasculares mayores, destacándose la llegada de los iSGLT2 (1). Por ello, describimos cinco casos de pacientes con enfermedad renal crónica proteinúrica, cuya etiología en todos fue nefropatía por IgA en ausencia de diabetes. La decisión del uso de dapagliflozina fue apoyada en los beneficios renales y cardiovasculares en esta población en el estudio DAPA-CKD (9) y, además, debido a la falta de un tratamiento específico en estos casos donde la inmunosupresión ha mostrado resultados mixtos y no debería ofrecérsele a todos los pacientes de forma sistemática (9, 15).

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular primaria más prevalente a nivel mundial (13) y se ha incrementado el conocimiento con relación a los mecanismos involucrados en la patogenia de la enfermedad (12, 13). No obstante, no existe una terapia específica para el tratamiento de la nefropatía por IgA, los ensayos clínicos realizados han fallado en demostrar una reducción de mortalidad, así como resultados adversos renales y cardiovasculares mayores (14),

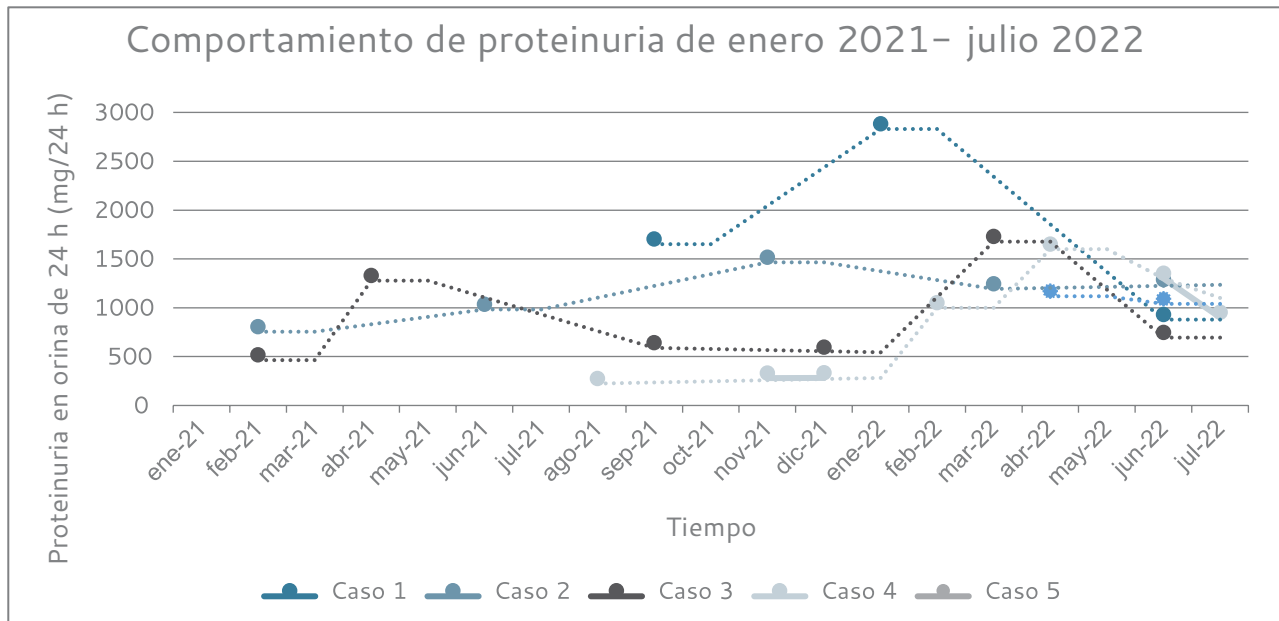


Figura 1. Comportamiento de proteinuria enero 2021 hasta julio 2022 e inicio de dapagliflozina en abril del 2021
Fuente: elaboración propia derivada de la información del seguimiento a la proteinuria de los pacientes durante el periodo de estudio.

en consecuencia, las estrategias terapéuticas se centran en medidas de soporte como las indicadas en los casos expuestos. En la búsqueda activa de nuevas indicaciones terapéuticas aparece la dapagliflozina, un iSGLT2, y este tipo de medicamentos tiene efectos nefroprotectores directos e indirectos. Dentro de sus efectos directos más importantes está que disminuyen la hiperfiltración glomerular y la inflamación renal. La evidencia de su utilización se deriva de los subanálisis del estudio DAPA-CKD (9) en la población de pacientes incluida con ERC no diabética (9, 12).

Los iSGLT2 han demostrado, en distintos ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, sus beneficios sobre desenlaces cardiovasculares y posteriormente renales. Desde el estudio de Zinman *et al.* (3) o desde el estudio CANVAS (4), son varios los mecanismos propuestos para los beneficios renales de los iSGLT2 evidenciados en los ensayos clínicos, tanto en población diabética como no diabética. La enfermedad renal crónica, independientemente de la etiología, implica la pérdida en grados variables de nefronas, lo cual se compensa con hipertrofia e hiperfiltración individual

de las nefronas remanentes funcionales. Este estado de hiperfiltración relativa en un paciente con TFG global menor a 60 cc/minuto desencadena estrés hemodinámico, un fenómeno que finalmente altera las propiedades de filtración de la membrana basal glomerular y cuya expresión clínica será la pérdida no selectiva de proteínas en orina, lo cual amplifica el riesgo de complicaciones cardiorrenales (16). Además, es importante resaltar que el beneficio cardiovascular de estos medicamentos también contribuye al beneficio renal (5).

Una revisión extensa de los estudios CREDENCE, DAPA-CKD (9, 11) escapa a los objetivos de este artículo, pero, en general, el empleo de estas terapias innovadoras se asoció con una reducción del empeoramiento de la función renal, ralentizó la reducción de la TFG y la necesidad de terapia de reemplazo renal (3, 4, 7).

En el estudio DAPA-CKD (9) se puso a prueba la hipótesis de que el empleo de dapagliflozina era superior al placebo en reducción de eventos cardiovasculares y renales adversos mayores, con reducción de mortalidad en individuos con ERC de fenotipo proteinúrico (9). Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado (ECA) demostraron

que, independientemente de la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 o de la etiología de la ERC, este medicamento reducía el resultado compuesto primario (9). La relevancia de este trabajo para nuestros pacientes es que incluyó dentro de la población de estudio, a 270 participantes con diagnóstico de nefropatía por IgA con persistencia de albuminuria, con terapia habitual que incluía bloqueo del RAS con IECA o ARA II (9, 12). Un subanálisis de estos pacientes logró evidenciar que el empleo de dapagliflozina se asoció con una reducción del riesgo de progresión de ERC (HR 0,29, IC 95% 0,12-0,73) con un buen perfil de seguridad (12).

En consecuencia, se describe los resultados de cinco casos en los que se utilizó dapagliflozina en individuos con ERC no diabética, en quienes se documentó nefropatía por IgA por biopsia renal, caracterizados por un perfil de riesgo cardiovascular elevado y teniendo en cuenta que eran pacientes todos con proteinuria y compromiso de la función renal, lo cual tiene implícito un alto riesgo cardiovascular sin el requerimiento de calculadoras para estimar dicho riesgo.

En dichos pacientes persistía la albuminuria a pesar del tratamiento con intervenciones farmacológicas habituales y vale la pena comentar que con todos se aclaró el uso off label en Colombia de dapagliflozina en pacientes con ERC no diabéticos y se dieron instrucciones sobre día de enfermedad (emesis, diarrea, ayuno, etc.) para suspensión temporal y sistemáticamente se reforzó un buen aseo genital.

Ahora, dos de los cinco pacientes estaban recibiendo inmunosupresión con esteroides a dosis estables y los estudios pivótales han excluido a pacientes recibiendo inmunosupresión o en condiciones que potencialmente puedan requerirla, como las vasculitis o la nefritis lúpica (DAPA-CKD) (9), sin embargo, hay nueva evidencia de la seguridad y los beneficios de los iSGLT2 en población trasplantada renal y, si bien no hay ensayos clínicos, contamos con evidencia generadora de hipótesis de que es seguro utilizar estos medicamentos en población con inmunosupresión en dosis estables (17).

El momento de inicio de iSGLT2 en pacientes que reciben inmunosupresión es vital, dado que

aquellos pacientes en fase de titulación, en los que no hay control inmunológico, no contamos con evidencia de seguridad de que la adición de una terapia como dapagliflozina no incremente los efectos adversos de la inmunosupresión. Los dos pacientes de este reporte tenían dosis estables de prednisolona, por lo que no se encontró evidencia de que adicionar dapagliflozina colocara al paciente en riesgos de efectos adversos. Además, en dos pacientes de este reporte se asoció la presencia de hiperplasia prostática benigna y ambos casos estuvieron en control por Urología, sin un impacto significativo en la función renal. Así, no encontramos efectos adversos en estos dos pacientes y resultados similares fueron descritos por Pollack y Cahn (18), quienes describen la seguridad de iSGLT2 en población mayor.

Similar a lo expuesto en el subanálisis del estudio DAPA-CKD (9), se documentó en este reporte de casos un descenso variable en los valores de proteinuria, con buena tolerancia y baja frecuencia de eventos adversos. En cuanto al desenlace de la progresión de falla renal, el requerimiento de diálisis o las complicaciones derivadas, no podríamos hacer un comentario ante el corto tiempo de seguimiento a los pacientes, el impacto a largo plazo de estos medicamentos se valorará en futuras publicaciones.

El papel de estas terapias en pacientes con enfermedad glomerular debe individualizarse, según el perfil de riesgo cardiovascular y el tipo de glomerulonefritis primaria inmunomediada. En este contexto, pacientes con perfil de riesgo cardiovascular bajo, jóvenes y glomerulonefritis primaria como la glomerulosclerosis focal y segmentaria, el manejo debería continuar orientado a una terapia inmunosupresora que garantice una remisión rápida (14). Por el contrario, pacientes con enfermedades glomerulares de remisión lenta y predominio de proteinuria, con perfil de riesgo cardiovascular elevado, se debe evaluar el beneficio de la terapia coadyuvante con inhibidores de SGLT2, como en efecto se realizó en los casos informados (14). El beneficio de la terapia fue similar al reporte en los ECA pivótales con reducción de albuminuria con relación a la función renal, requerimiento de terapia de reemplazo renal o trasplante con resultados a largo plazo, esperamos publicar en

próximas oportunidades el seguimiento de esta serie de casos.

En el caso particular de los pacientes con nefropatía por IgA, como los discutidos en el presente documento, el paquete de medidas expuestas por las guías KDIGO establece unos objetivos basados en el control de la presión arterial y la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se deben considerar en casos seleccionados con proteinuria significativa y persistente la utilización de esteroides (13). Derivados de la experiencia del estudio DAPA-CKD (9), el empleo de inhibidores de SGLT2 ha resultado ser una terapia atractiva para la reducción de la proteinuria y la mejoría de resultados renales adversos. Esto motivó el inicio de estas terapias innovadoras en los casos descritos que esperamos sean incluidos en las futuras actualizaciones de las guías de manejo

de enfermedad glomerular con mejor nivel de evidencia.

Compartimos la propuesta de McQuarrie, Gillis y Mark (14), quienes incluyen dentro del algoritmo de manejo de estos pacientes los iSGLT-2 (figura 2). En este punto estamos a la espera de los resultados del estudio Empa-Kidney (19) con empagliflozina, suspendido prematuramente por resultados favorables en el grupo de intervención. Lo relevante de este ECA se desprende de que incluyó a pacientes con ERC diabética y no diabética, y fenotipo albuminúrico y no albuminúrico. Dentro de su población se distingue un 25% de individuos con enfermedad glomerular, predominantemente de nefropatía por IgA con 812 participantes (12%). Con este nuevo estudio podremos tener conclusiones más contundentes con potencial aplicabilidad en nuestra población de estudio (19).

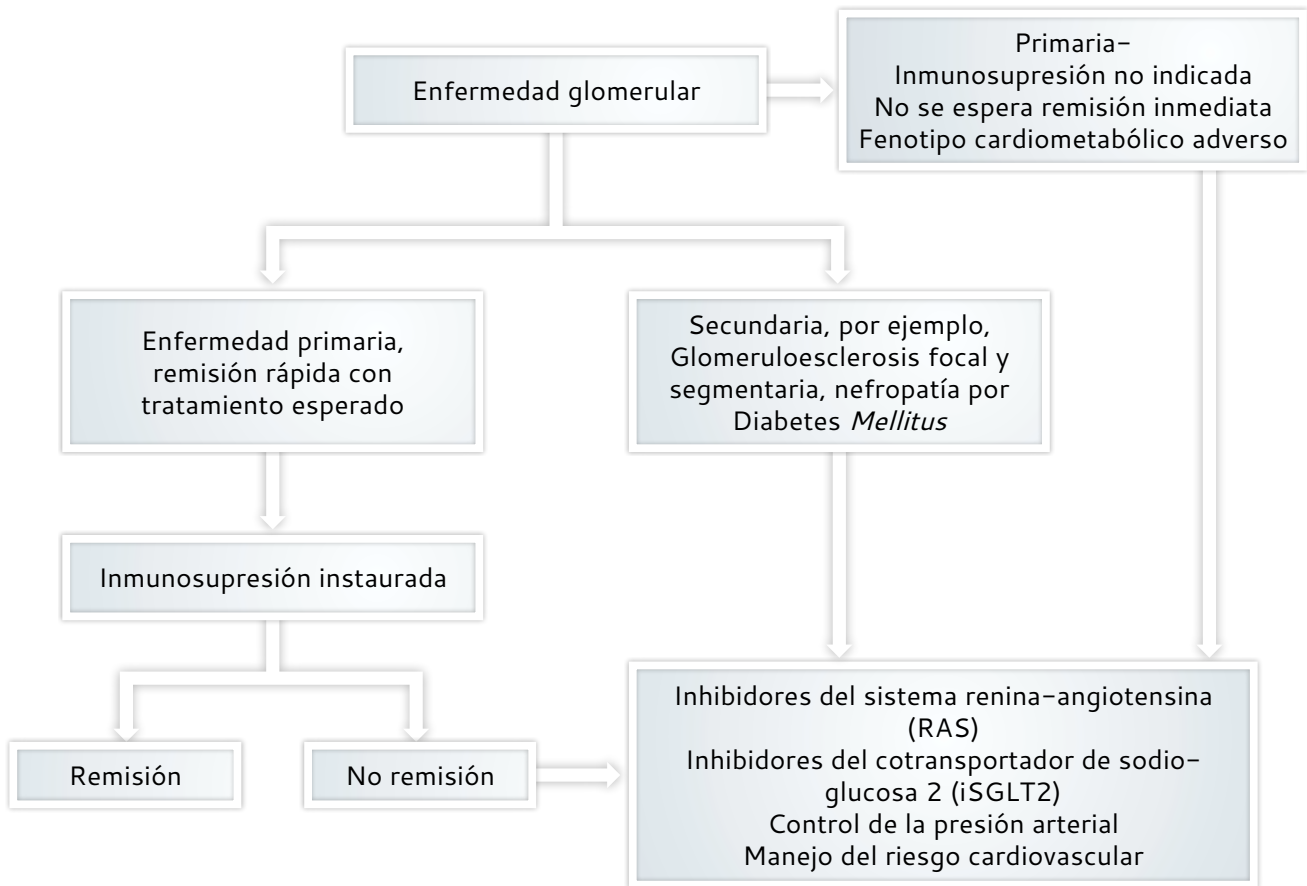


Figura 2. Esquema de tratamiento pacientes con nefropatía por IgA

Fuente: adaptado de (14).

Conclusiones

El uso de inhibidores de SGLT2 en escenarios diferentes a la diabetes *mellitus* continúa en crecimiento. Sus beneficios van más allá del control glicémico e incluyen resultados favorables en falla cardíaca y desenlaces renales. Por eso, hoy en día, estos medicamentos son considerados nefroprotectores. En pacientes con ERC no diabética, específicamente en nefropatía por IgA, los resultados de esta serie de casos evidencia una reducción no despreciable de proteinuria, sin que se presentaran efectos adversos relacionados con la terapia.

Todos los pacientes deben recibir información sobre seguridad con la recomendación general de un buen aseo genital e instrucciones sobre protocolo-día-enfermo (ayuno, emesis, diarrea, etc.). Los resultados vistos en este reporte, en adición a los resultados derivados de ensayos clínicos aleatorizados con alto rigor metodológico, han demostrado un beneficio importante de estos medicamentos. Nuevas publicaciones de guías de manejo y protocolos deberían incluir estos fármacos en el plan terapéutico, especialmente en pacientes con perfil de riesgo cardiovascular elevado y presencia de proteinuria.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés.

Referencias

- [1] Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:503–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>
- [2] Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V,

Abuabara-Franco E, Pajaro-Galvis N, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol*. 2020;4(1):44–55.

- [3] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- [4] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- [5] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- [6] Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol*. 2021;8(2). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.561>
- [7] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- [8] Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- [9] Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

- [10] McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- [11] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- [12] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215–24. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
- [13] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281–95. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- [14] McQuarrie EP, Gillis KA, Mark PB. Seven suggestions for successful SGLT2i use in glomerular disease – a standalone CKD therapy? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022;31(3):272–7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000786>
- [15] Robert T, Cambier A, Hertig A. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374(10):991. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600141>
- [16] Palmer B, Clegg D. Kidney Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2022:CJN.09380822. <https://doi.org/10.2215/CJN.09380822>
- [17] Gul W, Naem E, Elawad S, Elhadd T. Successful use of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with renal transplant and diabetes: a case series and literature review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2021;10(4):222–4. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000246>
- [18] Pollack R, Cahn A. SGLT2 Inhibitors and Safety in Older Patients. *Heart Fail Clin.* 2022;18(4):635–43. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.03.002>
- [19] Empa-Kidney Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1317–29. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac040>

Histotal

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible





El complemento
IDEAL para
el bienestar
de su paciente



*Caja x 4 ampollas
equivalente a*

100 MIL UNIDADES
Internacionales




La presentación ideal de Vitamina D3 EN ALTAS DOSIS

-  Permite titular la dosis según la necesidad del paciente.
-  Ampolla bebible en base de aceite de oliva.
-  Comodidad posológica:
Dosis semanal, quincenal y mensual.
-  Vehículo oleoso que brinda
mejor absorción = mayor biodisponibilidad.

Material exclusivo para el cuerpo médico
Indicaciones, contraindicaciones y advertencias en <http://www.euroetika.com/prescripcion-medica/>

Página del residente

Entrenamiento exitoso en sistema híbrido avanzado de asa cerrada Mini Med™ 780G en adulto con diabetes tipo 1 con mal control metabólico, previamente tratado con sistema Mini Med™ 640G: caso clínico

Julio David Silva León ¹, Ana María Gómez-Medina ¹

¹Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Silva-León JD, Gómez-Medina AM. Entrenamiento exitoso en sistema híbrido avanzado de asa cerrada Mini Med™ 780G en adulto con diabetes tipo 1 con mal control metabólico, previamente tratado con sistema Mini Med™ 640G: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e758. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.758>

Recibido: 24/Junio/2022

Aceptado: 16/Septiembre/2022

Publicado: 21/Noviembre/2022

Resumen

Introducción: la terapia intensiva con insulina mediante infusión subcutánea continua y con monitoreo continuo de glucosa en tiempo real es una buena opción de tratamiento para pacientes seleccionados con diabetes *mellitus* tipo 1. Además, la introducción de la tecnología llamada sistema híbrido avanzado de asa cerrada representa una nueva era en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Objetivo: reportar uno de los primeros entrenamientos exitosos con el nuevo sistema Mini Med™ 780G en un paciente, usuario de tecnología, con mal control metabólico previo.


Presentación del caso: se trata de un paciente de 59 años con diabetes tipo 1, en tratamiento con Mini Med™ 640G con historia de mal control metabólico e hipoglucemias frecuentes, quien decidió cambiarse al sistema Mini Med™ 780G. Los registros del historial del paciente se recolectaron de los entrenamientos realizados en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, a través del *software* Medtronic CareLink™ y de los seguimientos habituales en la consulta externa. Al final del entrenamiento con la nueva tecnología, el tiempo en rango del paciente mejoró notablemente, sin presentar hipoglucemias ni hiperglucemias severas.

Discusión y conclusión: el sistema Mini Med™ 780G en personas con diabetes tipo 1 que no han logrado un adecuado control metabólico con tecnologías anteriores, puede ser una herramienta eficaz y segura para mejorar el control glucémico.

Palabras clave: hiperglucemia, bomba de insulina, monitoreo continuo de glucosa, diabetes *mellitus* tipo 1, hipoglucemia, tecnología.

Destacados

- El sistema AHCL-Mini Med™ 780G puede ser una herramienta eficaz y segura para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.
- Mini Med™ 780G en personas con diabetes *mellitus* tipo 1 realiza ajustes precisos de la infusión de insulina para ayudar a proteger de hiperglucemias e hipoglucemias.
- Los entrenamientos y los seguimientos virtuales para manejo de tecnología en diabetes parecen desempeñar un papel importante en la iniciación más fluida de dispositivos nuevos.

 **Correspondencia:** Julio David Silva León, calle 41 #13-06, piso 3, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: juliodsilvaleon@gmail.com

Successful training in Mini Med™ 780G closed-loop advanced hybrid system in one adult with type 1 diabetes with poor metabolic control previously treated with the Mini Med 640G™ system: A case report

Abstract

Background: Intensive insulin therapy by continuous subcutaneous infusion with real-time continuous glucose monitoring is a good treatment option for patients with type 1 diabetes mellitus. The introduction of the advanced closed-loop hybrid system represents a new era in the treatment of type 1 diabetes.

Purpose: To report one of the first successful training sessions with the new Minimed 780G system in a patient with poor metabolic control who had previously used technology.

Case presentation: We present the case of a 59-year-old patient with type 1 diabetes, treated with Mini Med™ 640G, with a history of poor metabolic control and frequent hypoglycemia, who changed to the Mini Med™ 780G system. The patient's history records were collected from the training carried out in the endocrinology service of the San Ignacio University Hospital in Bogotá, through the Medtronic CareLink™ software, and from the usual follow-ups in the outpatient clinic. At the end of training with the new technology, the patient's time in range improved markedly, without presenting severe hypoglycemia or hyperglycemia.

Discussion and conclusion: The Mini Med™ 780G system in people with type 1 diabetes, who have not achieved adequate metabolic control with previous technologies, can be an effective and safe tool to improve glycemic control.

Keywords: Hyperglycemia, insulin pump, continuous glucose monitoring, type 1 diabetes mellitus, hypoglycemia, technology.

Highlights

- The AHCL-Mini Med™ 780G, can be an effective and safe tool to improve glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus.
- Mini Med™ 780G in people with type 1 diabetes mellitus makes precise adjustments to insulin infusion to help protect against hyperglycemia and hypoglycemia.
- Virtual diabetes technology management training and follow-ups appear to play an important role in the smoother initiation of new devices.

Introducción

El control metabólico estricto de la diabetes mellitus tipo 1 (DT1) es fundamental para minimizar las complicaciones. Según las recomendaciones de las guías de la American Diabetes Association del 2022 (1), la meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para considerar un control metabólico adecuado es < 7%, evitando los eventos de hipoglucemia y minimizando la variabilidad glucémica (1, 2), por lo que la terapia intensiva con insulina mediante infusión subcutánea continua (CSII: *continuous subcutaneous insulin infusion* según sus siglas en inglés) con monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (rCGM: *real continuous glucose monitoring* también según sus siglas en inglés) es una buena opción de tratamiento para los pacientes con DT1.

Así, el uso de bombas de insulina ha llevado a una mejora en la calidad de la atención para las

personas con DT1 en términos de disminución de la HbA1C y reducciones en la frecuencia y la gravedad de las hipoglucemias (3, 4, 5).

Actualmente en Colombia se dispone de bombas de insulina integradas a rCGM como el sistema VEO Paradigm, Medtronic Mini Med™ 640G, al igual que Medtronic Mini Med™ 670G. La reciente introducción del sistema híbrido avanzado de asa cerrada (AHCL: *advanced hybrid closed loop* según sus siglas en inglés) Medtronic Mini Med™ 780G presenta una revolución en el cuidado y el tratamiento de la DT1.

Dicho sistema fue aprobado para el manejo de personas con DT1 en mayores de 7 años por la Food and Drug Administration de Estados Unidos y desde febrero del 2022 se dispone de esta tecnología en Colombia para uso en los pacientes con DT1. Este equipo consta de una bomba de insulina resistente al agua (IPX8), un transmisor

Guardian™ Link 3 que administra insulina basal automática, sin calibraciones, tiene objetivos glucémicos ajustables y opera una administración de bolo de corrección automática cada cinco minutos en función de los valores de rCGM.

En cuanto a su operación, este cuenta con un modo manual y uno automático (inteligente). El modo manual funciona de manera similar al sistema Mini Med™ 640G, mientras que la función de modo inteligente (SmartGuard™) anticipa continuamente las necesidades de insulina, ajusta la infusión de insulina basal y corrige las subidas automáticamente a la vez que protege de las hipoglucemias, realiza ajustes automáticos y autocorrecciones, mantiene los niveles de glucosa entre 70 mg/dL y 180 mg/dL durante el mayor tiempo posible con tres objetivos de glucosa en sangre: 100 mg/dL, 110 mg/dL o 120 mg/dL, admite un tiempo de insulina activa entre dos y ocho horas, permitiendo personalizar el algoritmo para lograr metas más estrictas de control glucémico de forma segura.

Otra función del sistema es que está habilitado para uso con *bluetooth*, con aplicación Mini Med™ para teléfonos inteligentes, permitiendo la carga automática de datos, ofreciendo a los proveedores de salud una oportunidad más amplia para seguimientos remotos y, además, facilita al usuario visualizar sus métricas en tiempo real junto con sus cuidadores.

El uso de este dispositivo con nueva tecnología ha demostrado eficacia en aumento del tiempo en rango (TIR: *time in range* según sus siglas en inglés) entre 70–180 mg/dl, reducción de tiempo por encima del rango (TAR: *time above range* según sus siglas en inglés), con disminución de hipoglucemias severas y una mayor permanencia en modo SmartGuard™, comparado con los sistemas híbridos de asa cerrada de primera generación (HCL: *Hybrid closed loop* según sus siglas en inglés) (5, 6, 7).

El control de la diabetes tipo 1 ocupa un lugar único en la telesalud, donde dispositivos como el monitoreo continuo de glucosa (CGM), las bombas de insulina y los glucómetros *bluetooth* permiten cargar automáticamente información a través de internet en bases de datos específicas, donde los proveedores pueden usar diferentes

aplicaciones para revisar los datos en cualquier momento que sean requeridos. Varios estudios sobre entrenamiento remoto de bombas de insulina en personas con DT1 han demostrado que la capacitación y la educación para bombas de insulina específicas, como las híbridas de circuito cerrado (HCL), se pueden iniciar virtualmente utilizando protocolos específicos (8).

En este artículo, presentamos el caso de un paciente de 59 años con diabetes tipo 1, en tratamiento previo con sistema Mini Med™ 640G con historia de mal control metabólico e hipoglucemias frecuentes, quien decidió cambiarse al sistema Mini Med™ 780G recientemente introducido en Colombia. Siendo este paciente uno de los primeros entrenamientos realizados en nuestro centro, se expone la forma de entrenamiento presencial y virtual, la evolución y la mejoría clínica finalmente.

Presentación del caso

El caso corresponde a un paciente de 59 años de edad, previamente seguido en nuestro centro de atención, procedente de zona urbana, con antecedente de DT1 y diagnosticado a los 30 años de edad, en ese entonces manejado con múltiples dosis diarias de insulina con mal control metabólico. En el 2013 comenzó tratamiento con bomba de insulina Mini Med™ Paradigm Veo, posteriormente en enero del 2018 cambió al sistema Mini Med™ 640G hasta la actualidad.

Durante la consulta de control rutinario en abril del 2022 se evidenció que tenía una HbA1c de 8,0% e historia de hipoglucemias inadvertidas (test de Clarke con puntaje de 5), TIR del 61% y dificultades en conteo de carbohidratos, al igual de entendimiento del manejo de la bomba Mini Med 640G™. Hasta el momento y como única complicación asociada a su diabetes estuvo la presencia de neuropatía diabética. Al examinarlo, se encontró una presión arterial de 110/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 65 latidos por minuto, peso de 64 kg, con talla de 1,64 m, IMC de 23,8 kg/m² y sin alteraciones en el examen físico. Entonces, se consideró que dado el mal control metabólico y a pesar de llevar cuatro años utilizando la tecnología Mini Med 640G™, además de tener

en cuenta las recomendaciones del consenso de interpretación de monitoría continua de glucosa del 2019 (9), su historia de hipoglucemias nivel 1 (menor de 70 mg/dl) y nivel 2 (menor de 54 mg/dl) definidas por la ADA (1) y que contaba con un tiempo por debajo del rango (TBR: *time bellow range* según sus siglas en inglés) del 4%, cambiar la tecnología e iniciar un manejo con el sistema AHCL–Mini Med™ 780G.

El programa de entrenamiento en uso del dispositivo consistió en siete sesiones, realizadas una cada semana. La primera fue presencial y las demás de forma virtual, utilizando la plataforma de videoconferencia *Zoom*. Previo al comienzo de las sesiones, se evaluaron los criterios del paciente para mantener la adherencia al programa virtual, tomando en cuenta la disponibilidad de teléfono inteligente y compatibilidad para la aplicación móvil Mini Med™, aplicación móvil CareLink™ y CareLink™ Personal, conexión a internet y cuenta de correo electrónico. La primera visita (presencial) incluyó una sesión práctica para inicio de la bomba, inserción del sensor e inicio de rCGM. Se dio información sobre el modo manual, el uso del asistente de bolo, los índices basales y sobre aplicaciones móviles de Carelink™, también sobre el modo SmartGuard™, el equipo de

infusión y el cambio de reservorio, hipoglucemia, hiperglucemia, sobre el hacer ejercicio, qué hacer en caso de viajes y cómo es el manejo en los días de enfermedad.

Se hizo también la valoración por parte del personal médico con inicio de la configuración del dispositivo Mini Med™ 780G en modo manual, donde la insulina utilizada en la bomba fue insulina lispro. Además, se tuvieron en cuenta los parámetros previos que tenía del sistema Mini Med™ 640G y se hizo una reconfiguración con índices basales promedios, sensibilidad y ratios estándar, tomando en cuenta el rCGM. Los objetivos glucémicos iniciales fueron de 100 a 120mg/dl, suspensiones antes de límite bajo en 70 mg/dl con insulina activa de dos horas. A su vez, se discutieron los parámetros de TIR, la importancia de un uso preciso del sensor y la revisión de los modos básicos de operación del sistema AHCL e igualmente se dio un reentrenamiento en conteo de carbohidratos. Los datos de la bomba y el sensor del paciente fueron sincronizaron automáticamente con la cuenta personal de Carelink™ y se corroboró que el paciente pudiera visualizar en su teléfono celular el comportamiento de su glucemia durante el día (figura 1).



Figura 1. Imágenes tomadas del smartphone del paciente sobre parámetros de control glucémico e información sobre uso del dispositivo Mini Med™ 780G durante la primera semana de activada la función SmartGuard™

Fuente: historia clínica del paciente.

En las siguientes sesiones se trataron temas y tareas específicas (educación y ajustes de índices basales, sensibilidad, ratios, uso del asistente de bolo, infusión y cambio de reservorio, etc.). Luego de la primera semana de entrenamiento con el uso del modo manual, se observó una clara mejoría en TIR de 70 a 180 mg/dl del 68%, disminución del TAR y TBR respecto al dispositivo previo Mini Med™ 640G.

Posterior a la evaluación y el conocimiento de la bomba por parte del paciente, se evaluaron como satisfactorios estos temas para iniciar el sistema AHCL en modo SmartGuard™, donde se establecieron cuatro índices basales con ajuste de los ratios y la sensibilidad, el tiempo de insulina activa de dos horas y el rango objetivo autobasal de 100 mg/dl, además, como límite bajo se determinó que fuera 70 mg/dl. Por otra parte, se activaron funciones de suspensión antes de límite bajo, correcciones automáticas, alertas en límite bajo, se silenciaron las alertas en límite alto y se valoró la función de modo SmartGuard™, en la siguiente sesión (una semana después).

El paciente continuó con entrenamiento hasta completar las siete sesiones, tiempo durante el cual se hicieron los respectivos ajustes en ratios, reeducación en manejo de la bomba y conteo de carbohidratos. Al final del entrenamiento (un mes y medio posterior al cambio de la tecnología) se evidenció que las métricas mejoraron notablemente (tabla 1).

Luego de terminar los entrenamientos se valoró en consulta médica presencial a los 15 días de la última sesión con los siguientes parámetros: TIR (70–180 mg/dl) 83%, TAR de 180 mg/dl 14%, TAR de 250 mg/dl 2%, TBR de 70 mg/dl 1%, TBR de 54 mg/dl 0%, uso del 100% en el modo SmartGuard™, uso del sensor al 91%, promedio SG de 136 mg/dl, coeficiente de variación del 31%, sin presentarse alarmas ni evidencia de salidas a modo manual, estos dos últimos datos referidos como de gran satisfacción para el paciente al notar más control glucémico y mejor entendimiento en uso de la bomba.

Al comparar las métricas del sistema Mini Med™ 640G vs. Mini Med™ 780G, el TIR aumentó del 61% al 68% en las primeras dos semanas de entrenamiento; con el inicio del modo SmartGuard™, este incrementó del 68% al 71% y al mes y medio, aproximadamente de uso del

sistema Mini Med™ 780G, el TIR final fue de 83%, sin hipoglucemias severas, con un uso óptimo del dispositivo y una aceptación de la nueva tecnología por parte del paciente.

Discusión

Se proporcionó una descripción general sobre uno de los primeros comienzos exitosos del sistema AHCL (Mini Med™ 780G) en nuestro centro, usando un programa de entrenamiento híbrido (presencial y virtual) en un paciente con DT1 que venía previamente tratado con Mini Med™ 640G. El programa de entrenamiento de bomba de insulina combinó el autocontrol de la diabetes (recuento de carbohidratos, manejo del sitio de infusión, prevención y manejo de hipoglucemia e hiperglucemia) y el entrenamiento técnico de manejo de la bomba de insulina (navegar por los menús de la bomba, cambio de reservorio, bolo para comida y correcciones).

Durante las sesiones fue posible resolver dudas al paciente y mejorar en el uso de la tecnología, al igual que se optimizó el conteo de carbohidratos. Nuestro paciente presentó mejoría en el control glucémico en un mes y medio de uso de AHCL en el modo SmartGuard™, sin hipoglucemias o hiperglucemias severas. El TIR, el TAR y el TBR, en modo manual (7 días) y en modo SmartGuard™, (4 semanas y a los 15 días de finalizado el entrenamiento) siguieron las tendencias de mejora en comparación con la tecnología anterior Mini Med™ 640G, cumpliendo las metas de control metabólico según las recomendaciones del consenso de interpretación de monitoria continua del 2019 (9).

El TIR (70–180 mg/dl) final fue de 83%, significativamente más alto en comparación con el 61% que tenía con la tecnología anterior. Además, se evidenció que el sistema permitió que el algoritmo corrigiera automáticamente los niveles altos de glucosa, en caso de que fuera necesario, lo que mejoró sustancialmente el control glucémico. Adicionalmente, las salidas del modo SmartGuard™ fueron en menos de un evento por semana, por lo que estas mejoras durante nuestro caso fueron similares a los datos publicados donde el uso de este dispositivo ha demostrado eficacia en aumento del TIR, reducción del TAR y mejoría en hemoglobina

Tabla 1. Métricas durante el entrenamiento de sistema Mini Med™ 780G en modo manual y modo SmartGuard™ en comparación con Mini Med™ 640G

Dispositivo	Mini Med™ 780G						
	Mini Med™ 640G	21/04/22-28/04/22	22/04/22-05/05/22	29/04/22-12/05/22	06/05/22-19/05/22	13/05/22-26/05/22	20/05/22-02/06/22
Periodo	23/03/22-05/04/2022						
Modo del sistema		Modo manual	SmartGuard	SmartGuard	SmartGuard	SmartGuard	SmartGuard
Entrenamiento	1	2	3	4	5	6	7
Uso del sensor (a la semana)	93%	88%	92%	90%	93%	92%	91%
Promedio glucosa sensor (mg/dl +/- DE)	198 +/- 66 mg/dl	192 +/- 58 mg/dl	158 +/- 51 mg/dl	159 +/- 57 mg/dl	151 +/- 58 mg/dl	135 +/- 43 mg/dl	136 +/- 42 mg/dl
Indicador control glucémico (ICG) %	8,0%		7,1%	7,1%	6,9%	6,5%	6,6%
Coefficiente variación (CV) %	33,3%		32,3%	35,7%	38,1%	31,9%	31,2%
TIR % 70-180 mg/dl	61%	68%	71%	71%	74%	84%	83%
TAR % 180 mg/dl	24%	20%	22%	22%	19%	13%	14%
TAR % 250 mg/dl	11%	9%	6%	6%	5%	1%	2%
TBR % 70 mg/dl	3%	3%	1%	1%	2%	2%	1%
TBR % 54 mg/dl	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Dosis diaria total de insulina (unidades)	68,5 unidades	63,3 unidades	70,1 unidades	79,4 unidades	78,6 unidades	69,7 unidades	66,3 unidades
Insulina activa	4 horas	2 horas	2 horas	2 horas	2 horas	2 horas	2 horas

Fuente: historia clínica del paciente.

glicosilada, con ausencia de hipoglucemias severas y una mayor permanencia en modo automático, comparado con los sistemas híbridos de asa cerrada de primera generación (10, 11).

El objetivo de este caso clínico fue presentar que el entrenamiento virtual y el presencial para dispositivos novedosos como el sistema AHCL-Mini Med™ 780G puede ser factible en Colombia, para mejorar a los pacientes con tecnología previa y a aquellos con tratamiento de múltiples dosis de insulina. Adicionalmente, mostrar que basado en los estudios clínicos actuales y por la experiencia presentada, el sistema Mini Med™ 780G permite una mejor eficacia en el manejo de los pacientes con DT1 y actualmente se considera una buena opción de tratamiento para llegar a metas de control metabólico.

Conclusiones

El programa de entrenamiento de bomba AHCL-Mini Med™ 780G en personas con DT1 con tecnología previa o múltiples dosis de insulina puede ser una herramienta efectiva para mejorar el control glucémico de una manera segura, sin hipoglucemias ni hiperglucemias severas. La experiencia previa en enseñanza remota parece desempeñar un papel en la iniciación más fluida de dispositivos nuevos, lo que hace que la capacitación virtual sea un método apropiado para la tecnología avanzada en el control de la diabetes. Se deben realizar más estudios en nuestro país para confirmar nuestros hallazgos.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que se utilizaron solamente recursos propios de la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio, en Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

La Dra. Ana María Gómez ha sido conferencista y ha participado en eventos educativos patrocinados por Medtronic.

Referencias

- [1] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(supl. 1):S83-96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>
- [2] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):313-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>
- [3] Horowitz ME, Kaye WA, Pepper GM, Reynolds KE, Patel SR, Knudson KC, et al. An analysis of Medtronic MiniMed 670G insulin pump use in clinical practice and the impact on glycemic control, quality of life, and compliance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 jul.;177:108876. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108876>
- [4] Gómez AM, Imitola A, Henao D, García-Jaramillo M, Giménez M, Viñals C, et al. Factors associated with clinically significant hypoglycemia in patients with type 1 diabetes using sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management: A multicentric study on iberoamerica. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):267-72. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.002>
- [5] Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(5):288-91. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0324>
- [6] McVean J, Miller J. MiniMed™780G Insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(6):499-504. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1926984>
- [7] Medtronic. Getting to know the MINIMED 780g system. 2020. <https://www.manualslib.com/download/1963457/Medtronic-Minimed-780g.html>

- [8] Gómez AM, Henaó D, Parra D, Kerguelen A, Vergara M, Muñoz OM, et al. Virtual training on the hybrid close loop system in people with type 1 diabetes (T1D) during the COVID-19 pandemic. *DiabetesMetab Syndr.* 2021;15(1):243-7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.041>
- [9] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel S, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [10] Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. A Comparison of Two Hybrid Closed-Loop Systems in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes (FLAIR): A Multicentre, Randomised, Crossover Trial. *Lancet* 2021;397(10270):208-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32514-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32514-9)
- [11] da Silva J, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-world Performance of the MiniMedTM 780G System: First Report of Outcomes from 4'120 Users. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(2):113-9. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0203>



**INCLUIR EL POLLO EN UNA
ALIMENTACIÓN ADECUADA**
TE AYUDA A LA SALUD DE LOS HUESOS Y LA SANGRE,
por su contenido de vitaminas y minerales.



**ESCANEE EL
CÓDIGO QR**
y encuentre más datos
de interés científico.

Aprenda más sobre su alimentación en
acomerpollo.com f   

Fonav
Fondo Nacional Avícola



Historia de la Endocrinología

David Marine, el patólogo que lideró la erradicación mundial del bocio endémico

Alfredo Jácome Roca  ^{1, 2}

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jácome-Roca A. David Marine, el patólogo que lideró la erradicación mundial del bocio endémico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e768. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.768>

Recibido: 22/Junio2022

Aceptado: 19/Julio/2022

Publicado: 22/Noviembre/2022

Resumen

Propósito: la presente revisión narrativa tiene como propósito destacar los trabajos de David Marine sobre la importancia de la administración crónica de yodo en dosis adecuadas, al usar la sal de cocina como vehículo en la prevención del bocio endémico.


Contenidos: el contenido describe la vida y logros del patólogo americano David Marine (1880–1976), recordado por un exitoso estudio clínico bien diseñado, que con su asistente O. P. Kimball mostró el efecto del yodo suministrado a un numeroso grupo de estudiantes del sexo femenino en la ciudad de Akron, Ohio, desde 1917 hasta 1922 y con lo que logró reducir en gran manera el desarrollo de bocio en la población estudiada.

Contribuciones: sus estudios estimularon el desarrollo del programa actual de consumo universal de sal yodada para erradicar la endemia bociosa. Este programa fue proyectado en 1960 por la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: historia de la Endocrinología, bocio endémico, sal yodada, David Marine, enfermedades tiroideas.

Destacados

- David Marine hizo varias contribuciones en su investigación sobre la tiroides; estableció, en 1907, que el yodo era necesario para la función tiroidea.
- En 1911, Marine propuso un tratamiento para la enfermedad de Graves con yodo que, doce años más tarde, aceptó Henry Plummer, cirujano cuyo nombre fue tomado como epónimo del bocio nodular tóxico.
- En 1917, David Marine introdujo la prevención del bocio con el yodo y en 1932, escribió el bocio causado por cianuros.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome Roca, Academia Nacional de Medicina, Cra. 7 # 65–11, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ajacomero@gmail.com

David Marine, the pathologist that led endemic goiter global eradication

Abstract

Objective: This narrative review describes the studies of David Marine, showing the importance of supplying adequate daily doses of iodine mixed with salt as a vehicle, for the prevention of endemic goiter.

Contents: This paper describes the life and achievements of the American pathologist David Marine (1880–1976), remembered for a well-designed successful clinical study, that –with the help of his assistant O.P. Kimball–showed the good effect of iodine given to a large group of female students on the city of Akron, Ohio, from 1917 to 1922. Goiter was greatly reduced in the population studied.

Contributions: His studies stimulated the development of the current program of universal consumption of iodized salt aimed to eradicate endemic goiter. This program was projected in 1960 by the World Health Organization.

Keywords: Endemic goiter, iodized salt, David Marine, thyroid diseases, Akron Ohio, World Health Organization.

Highlights

- David Marine did several contributions in thyroid research. He established in 1907 that iodine was essential for thyroid function.
- In 1911, Marine proposed a treatment for Graves' Disease with iodine, later accepted by American surgeon Henry Plummer, whose name is used as eponym for toxic nodular goiter.
- In 1917, David Marine launched iodine in goiter prevention and in 1932, he described goiter caused by cyanides.

El bocio simple es la enfermedad más fácil de prevenir. Puede excluirse de la lista de enfermedades que afligen al hombre, una vez que la sociedad quiera hacer el esfuerzo para lograrlo.

David Marine

Introducción

Desde la antigüedad el bocio era endémico en ciertas áreas del planeta, particularmente en regiones montañosas lejos del mar, como en los Alpes Suizos y en algunas partes de Suramérica; su tratamiento estaba ligado a ciertas algas y esponjas marinas.

En el siglo XIX se había comprobado que este se debía fundamentalmente a una deficiencia de yodo, un micronutriente halogenado encontrado de manera abundante en algunas de estas algas. En la que hemos llamado la "Revolución del Yodo" (1) participaron Bernard Courtois como su descubridor (2) y J. B. Boussingault como el científico que observó que la ingesta de sal de guaca (rica en yodo) en Heliconia, Colombia, prevenía o trataba la aparición del bocio endémico. Este último recomendó al gobierno neogranadino que combinaran sal de las minas abandonadas

en Heliconia (Antioquia) con la sal de Zipaquirá, que no contenía el halógeno (3). Aunque después Boussingault llegaría a ser un famoso químico nutricional, no había pensado que la causa de estos bocios fuera la deficiencia de yodo, sino más bien una falta de oxígeno mezclado en el agua consumida en zonas de gran altura sobre el nivel del mar, algo característico de las regiones montañosas (4–8).

Coindet (4) pensó en 1820 que el beneficio arrojado por las algas marinas en el manejo de esta patología se debía a su concentración de yodo. Por consiguiente, administró de manera cuidadosa compuestos a base de yodo para prevenir y tratar los bocios, insistiendo en la necesidad de que el fármaco con yodo fuera de formulación médica para evitar la automedicación. Examinaba semanalmente a sus pacientes y disminuía o suspendía el tratamiento si observaba algún efecto colateral (4). En 1851, Chatin (8) afirmó que la causa del bocio endémico era la deficiencia de yodo.

En 1890, E. A. G. Baumann y E. Roos, en Friburgo (Alemania), descubrieron en tiroides de animales una fracción insoluble residual que contenía 10% de yodo, la tiroyodina (nombre que luego se cambió a yodotirina). Esta sustancia

proteica era activa por vía oral para tratar casos de bocio y de mixedema, estimulando el metabolismo. Los autores hicieron la sugerencia de que el yodo solo no tendría esas acciones y que debía combinarse con una molécula orgánica y más adelante se encontró que la yodotirina provenía de la hidrólisis de la tiroglobulina (6), pero lo común entre la gente era automedicarse con yodo, tendencia que se volvió inatajable, ya que las personas tenían botellas abiertas en sus mesas de noche, para tomarse uno o más tragos antes de dormir. Pronto se empezó a ver que esta no era una práctica segura, apareciéndole al yodo enemigos del estilo de los movimientos antivacuna, nuevos síndromes por exceso de yodo ingerido de forma crónica, como el hipotiroidismo (debido al fenómeno de Wolff-Chaikoff) y el bocio difuso hipertiroideo (Jod-Basedow, del alemán) les sirvió de respaldo a sus críticas (9-11).

No obstante, en Francia y Suiza comenzaron programas de yodación de la sal que tuvieron altibajos (8, 12). Esa era la situación en los primeros años del siglo XX, en los que textos como el de Osler (8) consideraban etiología desconocida para el bocio endémico y en otro se hablaba de una causa microbiológica. Ya en la segunda década, los estudios del patólogo Marine en los Estados Unidos y su programa de profilaxis del bocio en colegiales de Akron, Ohio, precedieron la instalación de protocolos para un programa mundial de yodación de la sal, cuyo fin es erradicar el bocio endémico y el cretinismo asociado (13-20).

Nota biográfica

David Marine (1880-1976) nació en una finca del estado de Maryland, Estados Unidos. Era descendiente de Hugonotes (los puritanos de Francia), quedó huérfano a los 7 años y pasó a vivir con un tío hasta los 16. Obtuvo un BA en Artes Liberales (historia, literatura, inglés, alemán y francés) en el Western Maryland College. A los 20 años entró a estudiar Zoología en la Universidad Johns Hopkins, pero después de un año se pasó a Medicina, de donde se graduó con honores en 1905. En la Facultad tuvo profesores como Osler, Halsted, Abel y Welch, todos de renombre.

Ingresó como residente de Patología en el Hospital Lakeside, afiliado a la Universidad Case Western Reserve de Cleveland, observando a su llegada varios perros con bocio. Aún bajo la influencia de William Halsted, que en una parte de su ejercicio se dedicó a la cirugía de tiroides, no dudó en decir que quería hacer investigación en tiroides, cuando al ingreso le preguntaron sobre un complemento de su trabajo clínico. No tenía aún experiencia en investigación, así que fue autodidacta (devoraba la literatura científica), pero unos años más tarde trabajaría en Europa con Kocher y Wegelin, habiendo aprendido antes la clínica de tiroides a través de William Osler.

Durante sus estudios observaría bocios en Ohio y en toda la región aledaña a los Grandes Lagos. Al ver también estos cuellos inflamados en otros mamíferos, asumió que alguna sustancia tóxica común era ingerida con los alimentos. Examinó las aguas consumidas y descartó la teoría del tóxico, pasando más bien a la idea de que faltaba yodo, ya que también el agua de ese lugar era deficiente en dicho micronutriente (8).

Ya en el siglo anterior se había determinado la relación del halógeno con el bocio y el cretinismo endémicos (1, 4, 9). A los dos años de iniciada la investigación, Marine publicó un artículo en el *Boletín* de Johns Hopkins, sobre sus observaciones en bocios de animales de las fincas, de la forma en cómo pastores de ovejas curaron los casos con sal yodada, terapia preventiva que había usado con éxito en algunos perros con bocio, en los que la reducción del tamaño se asoció con altos niveles de yodo (8, 13). ¿Era el yodo curativo de alguna enfermedad infecciosa? Como el yodo hacía parte de los procesos metabólicos, ¿se trataría de una deficiencia en la dieta o de una malabsorción?

Al conocer que ese era tema de investigación de Marine, de un sitio local de venta de truchas le llamaron para solucionar un problema de "carcinoma de tiroides" observado en varios de esos peces (16). Encontró que desaparecía agregando yodo al agua de las peceras o alimentando las truchas con tajadas de corazón e hígado de cerdo, afirmando entonces (con Halsted) que no había evidencia alguna de que el bocio se debiera a una sustancia tóxica o a un agente infeccioso, sino que más bien era una hipertrofia compensadora

de una deficiencia nutritiva. Consideró que esta deficiencia de yodo era el factor más importante (no el único) en la fisiopatología del bocio (13). Entonces, habría una deficiencia nutritiva o una mala absorción del halógeno.

Diez años más tarde encontraría en Hopkins que el bocio desarrollado en conejos utilizados para un estudio de sífilis se debía a un bociógeno presente en la col, usada como único alimento de los animales (14, 15). La col, el coliflor y otros vegetales similares eran ricos en tiocianatos, uno de los varios bociógenos naturales. Marine estudió exhaustivamente la glándula tiroidea y su método de investigación tenía cuatro características:

- 1) Cada problema debería examinarse desde varios ángulos.
- 2) Para entender el bocio endémico había que conocer muy bien la anatomía, la fisiología y la patología de la glándula.
- 3) El bocio endémico afecta por igual hombres y animales.
- 4) Los métodos curativos de la enfermedad eran limitados.

Estudió la tiroides, no solo en humanos, sino en numerosas especies animales. Era un *"workaholic"* y hubo años en los que trabajó los siete días de la semana. Por su acervo de conocimientos fue considerado el "Néstor" de la tiroidología (14).

Convencido ya de la relación bocio-yodo, en 1911 propuso un tratamiento para la enfermedad de Graves con yodo, que doce años más tarde aceptó Henry Plummer, cirujano de la Clínica Mayo, cuyo nombre fue tomado luego como epónimo del bocio nodular tóxico (7). En un consultorio para problemas de tiroides logró aliviar a niños con bocio, administrándoles yodo en cantidades similares a las que alguna vez usó Coindet (13).

Posteriormente, elaboró un protocolo bien diseñado para incluir estudiantes de Akron,

zona bociosa como otras tantas en el estado de Ohio. Mostró su proyecto a las autoridades de la ciudad, pero el director de la Junta de Programas Estudiantiles (se trataba de un médico) vetó el proyecto porque el yodo era tóxico. Un tiempo más tarde volvió a intentarlo, consiguiendo esta vez que le permitieran dar microdosis de yodo a 2000 estudiantes libres de enfermedad tiroidea en el comienzo, comparando a los pacientes tratados (estudiantes con permiso de los padres para participar en el estudio) con otros 2000 alumnos de iguales características, que (sin el permiso paterno) funcionarían como grupo control. Como las mujeres presentaban el doble de casos de bocio que los hombres, Marine decidió hacer su estudio solo con personas de sexo femenino y con observaciones semanales, durante un par de años, encontró que solo cinco estudiantes presentaron alguna patología tiroidea en el grupo tratado, clínica que se observó en 475 alumnos del grupo control. Para el estudio clínico contó con la ayuda del colega O. P. Kimball y en 1917 publicó "The Prevention of Simple Goiter in Man" (8, 18), había pasado cerca de un siglo desde el descubrimiento del yodo.

Considerado ya como un experto en el tema, Marine fue invitado a dictar la Conferencia Harvey en 1924. Después del estudio de Akron (y una vez perdido el miedo a la toxicidad del yodo), siete estudios exitosos se llevaron a cabo en zonas bociosas de Suiza e Italia (21). En dicha conferencia, Marine comenzó dividiendo las enfermedades funcionales en "insuficiencia tiroidea" (en las que incluyó el bocio simple y el mixedema, con el cretinismo como su forma pediátrica) y al bocio exoftálmico lo llamó "hipertiroidismo".

Como podemos ver en la tabla 1, los resultados de la administración de yodo fueron dramáticos en relación con los grupos controles. La escogencia de estos últimos no fue aleatorizada.

Tabla 1. Porcentaje de estudiantes mujeres cuyos tiroides cambiaron de tamaño, en relación con que recibieran suplementación de yodo o no

Tamaño de la tiroides	Grupo con yodo	Grupo sin tratamiento
Normales, al inicio	(908)	(1257)
Sin cambios	99,8%	72,4%
Aumento de tamaño	0,2%	27,6%
Bocio, al inicio	(1282)	(1048)
Sin cambios	39,5%	72,0%
Aumento	0,2%	14,1%
Disminución	60,3%	13,8%

Fuente: adaptado de (18).

Discusión

Efectos de la investigación de Marine

El trabajo de Marine y Kimball resucitó la idea de Boussingault de añadir yodo a la sal. Estados Unidos inició en 1924 su propio programa de yodación de la sal, a razón de 100 mg/kg de yoduro de potasio, lo que suministraría 0,5 mg diarios de yodo, una cantidad ligeramente superior a los requisitos diarios de 0,15 a 0,3 mg/d, aunque otros países utilizan dosis menores con similares resultados. En un comienzo se notó que, en zonas endémicas, la administración de yodo aumentaba la cantidad de casos de hipertiroidismo en bocios exoftálmicos marginales o en bocios nodulares, sin embargo, se comprobó que era algo transitorio (10). En ciertas zonas se han transado por una inyección anual de solución oleosa de yodo (22).

En 1960, la Organización Mundial de la Salud presentó la primera revisión completa de la problemática del bocio a escala mundial, señalando la magnitud del problema. Sabemos por ejemplo que el elemento yodo no es constituyente corriente de los alimentos (como es el caso de

los minerales y de las vitaminas), sino que se encuentra en el suelo, por lo que los territorios cercanos a los mares son yodo-suficientes. Un 30% de los habitantes del planeta están en riesgo de desarrollar un trastorno por deficiencia de yodo o IDD (alrededor de mil seiscientos millones de personas), pues residen en tierras pobres en su contenido de yodo, por lo que requieren una suplencia del halógeno (18-21).

En 1974, el Consejo Mundial de Alimentos hizo un llamado por la eliminación del bocio endémico en el mundo (24). En 1983 se introdujo el término de trastornos por deficiencia de yodo o IDD, haciendo énfasis en sus efectos sobre la función cerebral; en 1985 se fundó el Consejo Internacional para el Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), que originalmente recibió el apoyo de la OMS, de la UNICEF y del Gobierno australiano, con el objeto de cerrar la brecha entre el conocimiento adquirido y la aplicación práctica de la suplencia (23, 24).

Otros años claves fueron: 1987 (el Sub-Comité de Nutrición de las Naciones Unidas estableció un grupo de trabajo para IDD, el cual

debe rendir un informe anual); 1990 (la Asamblea No. 43 de la OMS reunida en Ginebra reconoce al IDD como una prioridad mayor de salud pública); el mismo año, una cumbre de las Naciones Unidas sobre problemas de los niños, que reunió a 71 jefes de estado y representantes de 15 naciones más, adoptaron un plan de acción para erradicar la IDD para el año 2000, propósito que se ha cumplido parcialmente, como veremos más adelante.

Para el año 2000, cincuenta millones de niños padecían IDD y cien mil desarrollaban anualmente cretinismo, había tres millones de personas con cretinismo en el mundo y sesenta millones están en riesgo en América Latina en 17 países estudiados; ciento noventa millones de personas

tienen bocio en el planeta y la detección de niveles elevados de hormona por la prueba de TSH neonatal ocurre aproximadamente en uno de cada tres mil nacimientos.

En Colombia, hemos publicado algunos artículos de revisión sobre la historia del bocio y del estado del yodo en el país, en diferentes épocas (24–30). En años recientes, en el Departamento del Cauca se ha observado una concentración de yodo elevada en sus habitantes y también un aumento en el número de casos de carcinoma papilar de tiroides.

En la tabla 2 vemos una cronología de eventos en relación con la historia del bocio endémico y del yodo.

Tabla 2. Cronología del bocio y el yodo

1600 a. C. Los chinos usaron cenizas de esponjas y algas marinas en el tratamiento del bocio.
30 a. C. – 50 d. C. Plinio, Vitrobio y Juvenal se refirieron a epidemias de bocio en los Alpes y su tratamiento con cenizas de algas marinas.
130–200. Galeno, quien creía que la tiroides era lubricante para la laringe, habló del tratamiento del bocio con esponjas.
650. Sun Ssu-Mo usó para el bocio una combinación de algas, polvo seco de conchas de moluscos y glándula tiroides.
1235–1311. Arnoldo de Vilanova recomendó para el bocio cenizas de esponjas y de algas marinas.
1330. Hu Ssu-Hui se refirió a dichas algas como terapia del bocio.
1475. Wang Hei describió la glándula tiroides y recomendó tiroides desecado para manejar el bocio.
1769. Prosser describió la cura del “cuello de Derby” (bocio) con esponja calcinada.
1779. Bate, y luego Wilmer, usaron el “tratamiento de Coventry” para curar el broncocele (bocio) por medio de esponja quemada.
1811. Courtois (París) descubrió el elemento yodo en las cenizas de las algas marinas.
1819. Prout reclamó que él fue el primero en recomendar el yodo para el tratamiento del bocio en el Hospital Santo Tomás en 1819, pero este reclamo solo lo hizo en 1834.
1820. Coindet (Ginebra) fue el primer médico, confirmado, que usó yodo para tratar bocios.
1829. Lugol recomendó el uso de su solución para la yodoterapia.

1833. Boussingault (París) sugirió el uso de la sal yodada para prevenir el bocio, por sus hallazgos en Colombia.
1836. King describió una sustancia gomosa (o coloide) que al apretar la glándula pasaba a linfáticos y venas.
1850. Chatin (Francia) demostró que el bocio y el cretinismo pueden prevenirse con el contenido de yodo en las plantas.
1860. Boussingault experimentó con la administración de yodo para prevenir el bocio, pero fracasó debido a las altas dosis que dio.
1891. Murray trató exitosamente el mixedema con la administración de extracto tiroideo.
1895-1896. Baumann (Alemania) aisló de la tiroides la "tiroyodina", yodo ligado a proteína, que después se llamaría "yodotirina".
1896. Oswald descubre la tiroglobulina.
1897-1925. Oswald hizo estudios sobre el contenido de yodo de la glándula tiroides.
1909. Marine comprobó que el yodo era esencial para el funcionamiento de la tiroides. Al año siguiente, él y Lenhart previnieron con yodo la aparición del bocio en animales.
1911. Marine propuso tratar los casos de enfermedad de Graves con yodo.
1917. Marine y Kimball exitosamente revivieron la administración de yodo para prevenir el bocio en un estudio hecho en Akron, Ohio (Estados Unidos).
1924. Plummer y Boothby informaron el uso preoperatorio del yodo en el bocio exoftálmico.
1960. La Organización Mundial de la Salud presentó un completo estudio sobre la problemática de yodo deficiencia a nivel mundial.
1983. Se introdujo el término "trastornos por yododeficiencia" (IDD por sus siglas en inglés).
1985. Se funda el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (Iccidd, por sus siglas en inglés). Su sede queda en New Orleans, Estados Unidos.
1990. La Organización Mundial de la Salud declaró dichos trastornos como algo prioritario para erradicar y comenzó un programa para acabarlo en el año 2000.
2000. Congreso Mundial en La Haya, SAL 2000.

Fuente: elaboración propia.

Referencias

- [1] Jácome-Roca A. La revolución del yodo en el siglo XIX. *Rev Colomb Endocrinol Diab Metab.* 2021;8(2):105-14. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.707>
- [2] Swain PA. Bernard Courtois (1777-1838), famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from 1798. *Hist Chem.* 2005;30(2):103-11.
- [3] Ucrós-Cuéllar A. Historia de la endocrinología en Colombia. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá; 2000.
- [4] Coindet JF. Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur. les précautions à suivre dans le traitement du goître par ce nouveau remède. *Ann Chim Phys.* 1821;16(2):345-56.
- [5] Jácome-Roca A. Historia de los Medicamentos. De hierbas, remedios, fórmulas secretas y fármacos. España: OmniScriptum Publishing Books. Mauricio; 2017.
- [6] Amaro-Méndez S. Breve Historia de la Endocrinología. La Habana, Cuba: Editorial Científico Técnica; 1975.
- [7] Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas. Bogotá: Academia Nacional de Medicina; 2008.
- [8] Medvei VC. A history of endocrinology. Inglaterra: Falcon House; 1982.
- [9] Zimmerman MB. Research on Iodine Deficiency and Goiter in the 19th and Early 20th Centuries. *J Nutr.* 2008;138(11):2060-3. <https://doi.org/10.1093/jn/138.11.2060>
- [10] Kohn LA. The midwestern American "epidemic" of iodine-induced hyperthyroidism in the 1920s. *Bull NY Acad Med.* 1976;52:770-81.
- [11] Burgi H, Kohler M, Morselli B. Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet.* 1998;352(9133):1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60076-1)
- [12] Selz B. Iodine deficiency disease in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goiter prevalence data. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990;(6):577-90. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1230577>
- [13] Carpenter KJ. David Marine and the Problem of Goiter. *J Nutr.* 2005;135(4):675-80. <https://doi.org/10.1093/jn/135.4.675>
- [14] Matovinovic J. David Marine (1880-1976): Nestor of Thyroidology. *Perspect Biol Med.* 1978;21:565-89. <https://doi.org/10.1353/pbm.1978.0035>
- [15] Marine D. On the occurrence and physiological nature of glandular hyperplasia of the thyroid (dog and sheep), together with remarks on important clinical (human) problems. *Johns Hopkins Bull.* 1907;18:359-65.
- [16] Marine D. Further observations and experiments on goitre (so called thyroid carcinoma) in brook trout (*Salvelinus fontinalis*). *J Exp Med.* 1914;19:70-88. <https://doi.org/10.1084/jem.19.1.70>
- [17] Marine D, Williams WW. The relation of iodine to the structure of the thyroid gland. *Arch Intern Med.* 1908;1:349-84. <https://doi.org/10.1001/archinte.1908.00050030002001>
- [18] Marine D, Kimball OP. The prevention of simple goiter in man. *J Lab Clin Med.* 1917;3:40-8.
- [19] Kimball OP. The prevention of goiter in Detroit and Cleveland. *J Am Med Assoc.* 1931;97:1877-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1931.02730250035011>
- [20] Marine D, Baumann EJ, Spence AW, Cipra A. Further studies on the etiology of goiter with particular reference to the action of cyanides. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1932;29:772-7. <https://doi.org/10.3181/00379727-29-6073>
- [21] Bürgi H. Establishing the iodine content of salt through trial and error: lessons from the 80 year-old Swiss iodized salt program. *IDD Newsletter.* 2005;21:11-4.

- [22] Kevany J, Fierro-Benitez R, Pretelt E, Stanbury J. Prophylaxis and Treatment of Endemic Goiter with Iodized Oil in Rural Ecuador and Perú. *Amer J Clin Nutr.* 1969;22(12):1597-1607. <https://doi.org/10.1093/ajcn/22.12.1597>
- [23] Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication *Lancet.* 1983;2:1126-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
- [24] Jácome-Roca A. Trastornos por deficiencia de Yodo. Programa de yodización en Colombia y América Latina. *Medicina.* 2001;23(2):100-4.
- [25] Rueda-Williamson R, Pardo F, Piedrahita F, Ariza J, Uribe L. La efectividad de la yodación de la sal en la prevención del bocio endémico en Colombia. *Arch Latinoamer Nutr* 1966;16(1):65-88.
- [26] Vargas-Uricoechea H, Bastidas-Sánchez B, Perdomo-Cabrera M, Vargas-Sierra H. Estado Nutricional del Yodo. *Medicina.* 2015;37(2):122-139. <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/109-3>
- [27] Paredes-Suárez M. Aspectos Históricos de la deficiencia de Yodo en América. *Medicina.* 2001;23(2):124-34. <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-10>
- [28] Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Holguín-Betancourt CM, Cristancho-Torres L. Trastornos Asociados a la Deficiencia de Yodo. Vigilancia permanente es deficitaria en zonas vulnerables. *Medicina.* 2012;34(2):119-45. <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/97-4>
- [29] Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE. Historia del bocio endémico, desde Sheng-Nung hasta los programas de yodación universal de la sal en Latinoamérica. *Rev CES Med.* 2018;32(2):167-77. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.2.10>
- [30] Patiño-Restrepo JF. Revisión Histórica sobre el bocio en Suramérica y la Nueva Granada. *Medicina.* 2001;23(2):135-50. <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-11>

Que la diabetes no marque la vida de su paciente

- Se ha demostrado que el control glucémico puede mejorar con un buen entrenamiento en técnica de inyección (incluida la educación en rotación del sitio de la inyección), la no reutilización de agujas, la detección y manejo de la Lipohipertrfia, la longitud de la aguja y, en algunos casos, la transición a una aguja más corta.¹
 - Reducción media del 1% en A1c a 6 meses¹
 - Reducción media de 0,58% en A1c a 3 meses²
- La reutilización de la aguja puede dañar la punta biselada y generar rasgado. Esta acción está relacionada al endurecimiento de la grasa debajo de la piel (formación de Lipohipertrfia). Estos endurecimientos pueden afectar la absorción de insulina, lo que dificulta el control de la glucosa en sangre.^{3,4}
- Beneficie a sus pacientes con la tecnología BD EasyFlow™. Le asegura una técnica de inyección óptima mientras mejora la experiencia en el momento de la inyección.⁵

Programa Educativo para paciente
con diabetes de BD Colombia



Que la diabetes no te marque,
sé parte y comparte.

www.tocayrota.com

Referencias:

1. Misnikova et al. A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. *Diabetes Ther.* Published online October 13, 2017.
2. Grassi, G. et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin & Transl Endocrin.* Dec 2014;1(4):145-150.
3. Frid AH, et al. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(9): 1231-1255.
4. Blanco M, et al. *Diabetes Metab* 2013;39(5):445-53
5. Gibney M, Arce C, Byron K, Hirsch L. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(6): 1519-1530.
6. Hirsch LJ, et al. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012;6(2):328-35.
7. Aronson R, et al. (2013). Insulin pen needles. Eects of extra thin-wall needle technology on performance, confidence, and other patient ratings. *Clinical Therapeutics.* In Press, Corrected proof. Available online 20 June 2013

BD, el logo BD y todas las otras marcas registradas son propiedad de Becton Dickinson and Company © 2021. Todos los derechos reservados.

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. Mayor información BD Colombia. Via Cota Vereda Vuelta Grande a 150m de la Glorieta de Siberia, Cota, Cundinamarca. Tel: 7566060. Página web: www.bd.com. Si tiene algún reporte de Tecnovigilancia comunicarse al departamento técnico-científico de BD Colombia al e-mail: tecno_reactivovigilancia.bd.com

BD-50038

EasyFlow™ Technology

Aguja para Pen de insulina con pared extradelgada que ofrece mayor diámetro interno aumentando la rapidez de flujo



BD Ultra-Fine™ Penta Point™ EasyFlow™
Aguja para PEN de insulina
Caja x 100 Unidades 4mm - 32G
Ref: 320489
INVIMA2018DM-0017818



4 mm



Tecnología BD PentaPoint™
Más biselados diseñados para una mayor comodidad.⁶



Pared interna más delgada
Mayor flujo de insulina que requiere menor fuerza del pulgar para presionar el botón del pen y brinda mayor confianza en que se ha administrado la dosis completa.⁷












Tecnología BD EasyFlow™
Permite inyecciones más fáciles y rápidas.⁷



Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Consenso sobre definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos

Henry Tovar-Cortes  ^{1,2}, William Rojas-García ³, Claudia Milena Gómez-Giraldo ^{1,4},
Alin Abreu-Lomba ⁵, Alejandro Pinzón-Tovar ^{6,7,8}, Luis Vicente Syro-Moreno ^{9,10},
Rafael Castellanos-Bueno ¹¹, Alejandro Román-González A ¹²,
Alejandro Castellanos-Pinedo ¹³, Alex Valenzuela-Rincón ¹⁴

¹Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia

²Posgrado de Medicina Interna, Urgencias y Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

³Hospital de San José, Bogotá, Colombia

⁴Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁵Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

⁶Grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

⁷Endho-Colombia, Neiva, Colombia

⁸Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

⁹Departamento de Neurocirugía, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

¹⁰Grupo Quirón Salud, Clínica Medellín, Medellín, Colombia


¹¹Departamento de Endocrinología, Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia

¹²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

¹³Medicina Interna-Endocrinología, Hospital San Jerónimo de Montería, Montería, Colombia

¹⁴Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Tovar-Cortes H, Rojas-García W, Gómez-Giraldo CM, Abreu-Lomba A, Pinzón-Tovar A, Syro-Moreno LV. Consenso sobre definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e780. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.780>

 **Correspondencia:** Henry Tovar-Cortés, calle 10 # 18-75, Hospital San José (HJS), piso 1, Endocrinología, Bogotá, Colombia. Correo-e: htovar@fucsasud.edu.co

Recibido: 20/Mayo/2022

Aceptado: 16/Octubre/2022

Publicado: 17/Noviembre/2022

Resumen

Contexto: la acromegalia es una enfermedad rara en la población general y habitualmente tiene una evolución clínica insidiosa, lo cual genera un reto para diagnosticar al paciente a partir de la sospecha clínica y su posterior confirmación con ayudas diagnósticas. La mayoría de los pacientes con acromegalia tienen como origen de la enfermedad un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento y, en consecuencia, el tratamiento debe estar dirigido a lograr el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral. Finalmente, el seguimiento del paciente resulta clave para lograr el control de la enfermedad y detectar las comorbilidades asociadas.

Objetivo: definir criterios para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos.

Metodología: se realizó un consenso tipo Delphi modificado donde participaron 10 expertos en el manejo del paciente con acromegalia (endocrinólogos y neurocirujanos) y un grupo desarrollador. Los resultados fueron analizados y discutidos y a partir de este ejercicio se presentaron las recomendaciones en los diferentes apartados.

Resultados: se obtuvieron recomendaciones acerca del seguimiento al paciente colombiano con acromegalia y su abordaje desde el sistema de salud local, la sospecha clínica, el diagnóstico bioquímico e imagenológico, el tratamiento mediante intervención quirúrgica, el tratamiento farmacológico y la radioterapia.

Conclusiones: en Colombia es importante el fortalecimiento del conocimiento médico desde la atención primaria hasta el especialista en los correctos diagnóstico, manejo y seguimiento del paciente con acromegalia para lograr la detección temprana de la enfermedad y disminuir la progresión de las comorbilidades asociadas.

Palabras clave: acromegalia, diagnóstico clínico, adenoma hipofisario, pruebas de función hipofisaria, diagnóstico imagenológico, tratamiento, seguimiento, Colombia, consenso, enfermedades raras, hormona del crecimiento, neoplasias, neurocirujanos, pacientes, radioterapia.

Destacados

- Este manuscrito presenta el primer consenso colombiano sobre acromegalia.
- La acromegalia es una enfermedad huérfana en Colombia.
- El diagnóstico se debe realizar con medición de somatomedina C, GH y supresión de la hormona del crecimiento luego de una carga oral de 75 gr de glucosa.
- El tratamiento principal es la resección quirúrgica del adenoma hipofisario por un neurocirujano experto.

Consensus of definition of diagnostic criteria, therapeutics and follow-up of acromegaly in Colombian patients

Abstract

Background: Acromegaly is a rare disease in the general population and usually has an insidious clinical evolution, which poses a challenge to diagnose the patient based on clinical suspicion and subsequent confirmation with diagnostic aids. The highest percentage of patients have acromegaly secondary to growth hormone-secreting pituitary tumors and, consequently, effective treatment should be aimed at achieving biochemical control and reducing tumor mass. Finally, patient follow-up is key to achieving control of the disease and detecting associated comorbidities.

Purpose: To define criteria for the diagnosis, treatment and follow-up of acromegaly in Colombian patients.

Methodology: A modified Delphi-type consensus was carried out, with the opinion of 10 experts in the management of patients with acromegaly (endocrinologists and neurosurgeons) and a developer group. From the analysis and discussion of the results, the recommendations were presented in the different sections.

Highlights

- This paper presents the first Colombian acromegaly consensus.
- Acromegaly is a rare disease in Colombia.
- Diagnosis of acromegaly is made through the measurement of somatomedin-C, GH, and a 75 oral glucose tolerance test with unsuppressed GH.
- Surgical resection is the mainstay treatment and should be performed by a skilled neurosurgeon.

Results: Recommendations were obtained about the follow-up of the Colombian patient with acromegaly and about the approach to the patient from the local health system, clinical suspicion, biochemical and imaging diagnosis, treatment by surgical intervention, pharmacological treatment and radiotherapy.

Conclusions: In Colombia, it is important to strengthen medical knowledge in the correct diagnosis, management and follow-up of patients with acromegaly to make an early detection of the disease and reduce the progression of associated comorbidities.

Keywords: acromegaly, clinical diagnosis, pituitary adenoma, pituitary function tests, diagnostic imaging, therapeutics, follow up care, Colombia, consensus, rare disease, growth hormone, neoplasia, neurosurgery, patients, radiotherapy.

Introducción

La acromegalia es una patología ocasionada hasta en el 98% de los casos por tumores hipofisarios y, en una pequeña proporción, por causas de origen extrahipofisario (1). El cuadro clínico cardinal de la enfermedad evoluciona lentamente, lo cual condiciona a que, solo cuando los cambios físicos derivados de esta son muy notables, el paciente acuda a la consulta con el experto o este sea derivado desde la atención primaria, al no tener un claro conocimiento de las manifestaciones de la enfermedad. Su diagnóstico tardío, la complejidad que puede representar su manejo y las barreras económicas y sociales son algunos de los retos de este padecimiento, por lo que desde el momento de su diagnóstico los pacientes deben ser referidos a un tercer nivel de atención.

El fenotipo característico del paciente es lo que determina la sospecha clínica de la enfermedad que lleva al diagnóstico acertado de esta, pero se requiere la confirmación a través de pruebas diagnósticas como los valores del factor de crecimiento, similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de acuerdo con los valores normales ajustados para edad y sexo del paciente, los niveles basales de la hormona del crecimiento y la supresión de la hormona del crecimiento luego de una carga oral de 75 gr de glucosa (2).

El abordaje de tratamiento principal para la acromegalia consiste en la resección del adenoma hipofisario por un neurocirujano experto (3). Si la cirugía no logra la curación o el paciente no es operable, se puede usar el tratamiento médico. Este puede hacerse mediante terapia

farmacológica con análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos o los antagonistas de la hormona del crecimiento. Por otra parte, se puede realizar también por radioterapia, tanto en modalidad convencional como en radiocirugía, las cuales han mostrado resultados de efectividad en el control de la enfermedad (4).

En cuanto al seguimiento de la patología, esta constituye una etapa fundamental en el abordaje del paciente, con el fin de detectar oportunamente la aparición de complicaciones y establecer metas terapéuticas para el control de la enfermedad (5).

En los últimos años se ha generado nueva evidencia sobre esta enfermedad y ha aumentado la comprensión de su fisiopatología e historia natural, motivo por el cual surgió la necesidad de establecer un posicionamiento por parte de los expertos del país en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología. Siguiendo este objetivo, se llevó a cabo un consenso con 10 expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), en el cual se discutieron las recomendaciones apropiadas para la población colombiana, tomando en cuenta las características tanto demográficas como clínicas propias de esta población. Se propusieron las directrices y los algoritmos descritos a lo largo de este texto basados en los acuerdos de esta discusión.

El propósito de este consenso es definir criterios diagnósticos de tratamiento y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos, considerando las siguientes particularidades:

1. Definir las características demográficas y clínicas que llevan a la sospecha diagnóstica.
2. Determinar los exámenes bioquímicos e imagenológicos para realizar el diagnóstico.
3. Establecer las recomendaciones sobre el tratamiento disponible en Colombia, contemplando su eficacia y su seguridad:
 - a. Quirúrgica
 - b. Farmacológica
 - c. Radioterapéutica
4. Determinar las metas terapéuticas clínicas y de laboratorio.
5. Brindar las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con acromegalia.

Materiales y métodos

La ACE elaboró un consenso empleando la metodología Delphi modificada (6), en el cual se plantean afirmaciones que un grupo de 10 expertos del país, con amplia experiencia en el manejo de la acromegalia (9 endocrinólogos y 1 neurocirujano, elegidos por muestreo no probabilístico a conveniencia), evaluaron de forma anónima. A cada afirmación se le aplicó una escala tipo Likert (valores de 1 a 9) (7) y se definió si existía un consenso con respecto a los criterios para la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con acromegalia en el contexto nacional de Colombia.

Se definió como consenso que se aprueba la afirmación cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido es $\geq 70\%$, se rechaza la afirmación cuando el valor de este fue de $\leq 30\%$ y se tomó como disenso cuando fue entre 31 y 69%. Las preguntas que tuvieron disenso pasaron a una ronda de iteración con nuevas preguntas y misma metodología para llegar a los resultados finales.

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: Pubmed, Lilacs y Epistemonikos (tabla 1), donde se incluyeron para la revisión publicaciones en inglés o en español en el periodo del 2016 al 2021 y fueron descartados artículos publicados en idiomas diferentes a estos, no

disponibles o incompletos y artículos que no abordaban temas concernientes a los objetivos del consenso. Además, se revisaron artículos aportados por el panel de expertos participantes del consenso.

Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la evidencia científica mediante la herramienta del Oxford Centre for Evidence Based Medicine: Levels of Evidence.

Se formularon las preguntas a responder por el grupo de expertos de forma anónima a través de la plataforma de Google Docs y se realizaron dos sesiones de preguntas, donde los expertos expresaron comentarios acerca de sus experiencias y opiniones. Por último, se llevaron a cabo sesiones virtuales donde, de forma conjunta y de acuerdo con los resultados, se definieron las recomendaciones finales.

Resultados

Los 10 participantes del consenso completaron la totalidad de preguntas realizadas en la primera ronda de encuestas. Durante la segunda ronda de preguntas participaron 9 de los 10 expertos y luego de cada ronda se realizó una retroalimentación controlada de los resultados, preservando el anonimato de las respuestas. En la primera ronda se presentaron una serie de afirmaciones a analizar, luego se informaron los resultados a los participantes del consenso y se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión en los puntos en que se obtuvo disenso. Finalmente, se plantearon las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final.

Recomendaciones

Las recomendaciones plasmadas a continuación se realizaron basadas en la opinión de los expertos en el área de Endocrinología y Neurocirugía a través de un consenso desarrollado mediante metodología Delphi que incluyó la evidencia científica disponible a octubre de 2021 respecto a la sospecha clínica (tabla 2), el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente mayor de 18 años con acromegalia.

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda en bases de datos

Base de datos	Algoritmos de búsqueda	Resultados
Pubmed	(((((Acromegaly[MeSH Terms]) OR (Hypersecretion Syndrome, Somatotropin[MeSH Terms])) OR (Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome[MeSH Terms])) OR (Inappropriate GH Secretion Syndrome[MeSH Terms])) AND ((Clinical Diagnosis) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR (Diagnostic imaging) OR (Diagnostic Techniques and Procedures) OR (Pituitary Function Tests) OR (Diagnosis) OR (Diagnosis, Differential) OR (Early Diagnosis))) AND (((((((Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Medication Therapy Management[MeSH Terms])) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Drug Therapy[MeSH Terms])) OR (Practice Guideline[MeSH Terms])) OR (Adverse Drug Reaction Reporting Systems[MeSH Terms])) OR (Treatment Protocols[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapy[MeSH Terms])) OR (Emergency Treatments[MeSH Terms])) OR (Ablation Techniques[MeSH Terms])) AND (((Outcome and Process Assessment, Health Care[MeSH Terms]) OR (After Treatment[MeSH Terms])) OR (Recontact[MeSH Terms])) OR (Follow Up Care[MeSH Terms]))	131
Lilacs	((acromegaly) OR (gigantism)) AND ((diagnosis) OR (medication therapy management) OR (practice guideline) OR (outcome AND process assessment, health care)) AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021]) AND (db:("LILACS") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021])	30
Epistemonikos	(title:(Acromegaly) OR abstract:(Acromegaly))	45

Fuente: elaboración propia.

Relacionadas con el sistema de salud local

1. Existe un acuerdo entre los expertos en que el paciente colombiano con acromegalia tiene limitaciones en tiempos para las consultas con el médico especialista, los estudios complementarios y la adquisición de medicamentos debido a diferentes trámites administrativos. El panel de expertos tuvo disenso respecto a la posibilidad de acceso del paciente a los fármacos más frecuentemente prescritos para el tratamiento de la enfermedad, como son los análogos de somatostatina, la cabergolina y el pegvisomant, al igual

que para el acceso a la terapia ablativa y los paraclínicos de seguimiento. Esta situación se asocia probablemente a factores como la ciudad, el sitio de ejercicio del médico, el volumen de pacientes y el tipo de afiliación al sistema de salud nacional que tiene el paciente; sin embargo, no es generalizable que todos los pacientes con acromegalia en Colombia tengan este tipo de limitantes.

Ante la sospecha clínica de la acromegalia

2. Respecto a las características demográficas del paciente colombiano con

- acromegalia: para sospechar de la enfermedad se debe tener en cuenta que su incidencia es ligeramente mayor en mujeres que se encuentran en la quinta década de la vida y con un tiempo de evolución aproximado de entre 5 a 10 años.
3. Los síntomas cardinales que motivan al paciente con sospecha de acromegalia a consultar con un experto incluyen los cambios en su apariencia física, dados por el crecimiento acral, el prognatismo y el aumento del grosor de los tejidos blandos de manos y pies.
 4. Las manifestaciones sistémicas, producto del exceso de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), podrían incluir la hiperhidrosis y la acantosis nigricans.
 5. Existe acuerdo en que, en el paciente colombiano con acromegalia, las manifestaciones endocrinas de la enfermedad podrían incluir la resistencia a la insulina o el padecimiento de diabetes mellitus, hipotiroidismo, bocio, hipogonadismo, hiperprolactinemia y alteraciones en el ciclo menstrual.
 6. Según la opinión de los expertos, el compromiso cardiovascular de la enfermedad podría incluir hipertensión arterial, arritmias cardíacas y cardiomiopatía acromegálica.
 7. Existe acuerdo en que, en el paciente con acromegalia, las manifestaciones de alteración osteoarticular de la enfermedad podrían incluir artropatía, osteoartritis, síndrome de túnel carpiano, osteoporosis y fracturas.
 8. Las manifestaciones de alteración respiratoria en el paciente con acromegalia podrían abarcar el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (Sahos), macroglosia y obstrucción de las vías aéreas superiores.
 9. Según el consenso, las manifestaciones de alteración neuropsiquiátrica en el paciente con acromegalia podrían incluir cambios de la conducta y el comportamiento: depresión, cefalea, alteraciones del campo visual y parestesias y fácil fatigabilidad.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de sospecha de acromegalia

Manifestaciones por sistemas orgánicos
Sistémicas
Crecimiento acral*
Prognatismo*
Aumento de grosor de los tejidos blandos en manos y pies*
Hiperhidrosis
Acantosis nigricans
Endocrinas
Resistencia a la insulina/diabetes mellitus
Hipotiroidismo/bocio
Hipogonadismo
Hiperprolactinemia
Alteración del ciclo menstrual

<p>Cardiovasculares</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Arritmias cardíacas</p> <p>Cardiomiopatía acromegálica</p> <p>Osteoarticulares</p> <p>Osteoartritis</p> <p>Osteoporosis y fracturas</p> <p>Síndrome de túnel carpiano</p>
<p>Respiratorias</p> <p>Síndrome de apnea/hipopnea del sueño</p> <p>Macroglosia</p> <p>Obstrucción de la vía aérea superior</p>
<p>Neuropsiquiátricas</p> <p>Cambios de conducta y comportamiento</p> <p>Depresión</p> <p>Cefaleas</p> <p>Alteraciones del campo visual</p> <p>Parestesias</p> <p>Fatigabilidad fácil</p> <p>*Síntomas cardinales de sospecha clínica</p>

Fuente: elaboración propia.

Para el diagnóstico bioquímico e imagenológico de la acromegalia

10. Los expertos recomiendan que para el diagnóstico de la enfermedad en el paciente colombiano con sospecha clínica de acromegalia se deben tener en cuenta:
 - Niveles plasmáticos de factor de crecimiento similares a la insulina tipo 1 (IGF-1).
 - Niveles plasmáticos basales de la hormona del crecimiento (GH) ultrasensible.
 - Niveles plasmáticos de GH, posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa.
11. De acuerdo con el criterio entre los expertos, a continuación se presentan los hallazgos en el perfil bioquímico que sugieren el diagnóstico de la enfermedad en un paciente con sospecha clínica de acromegalia:
 - GH basal ultrasensible elevada.
 - GH poscarga de glucosa nadir > 0,4 ug/L.
 - IGF-1 > 1,2 veces el límite superior normal para la edad.
12. Se recomienda que en los pacientes con confirmación bioquímica de acromegalia se realice una resonancia magnética (RM) de al menos 1,5 teslas simple y contrastada

de hipófisis. En pacientes en quienes esté contraindicada la resonancia magnética, se deberá realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de hipófisis.

13. Se sugiere, por parte de los expertos, tener en cuenta la valoración oftalmológica en los pacientes colombianos con sospecha clínica de acromegalia.

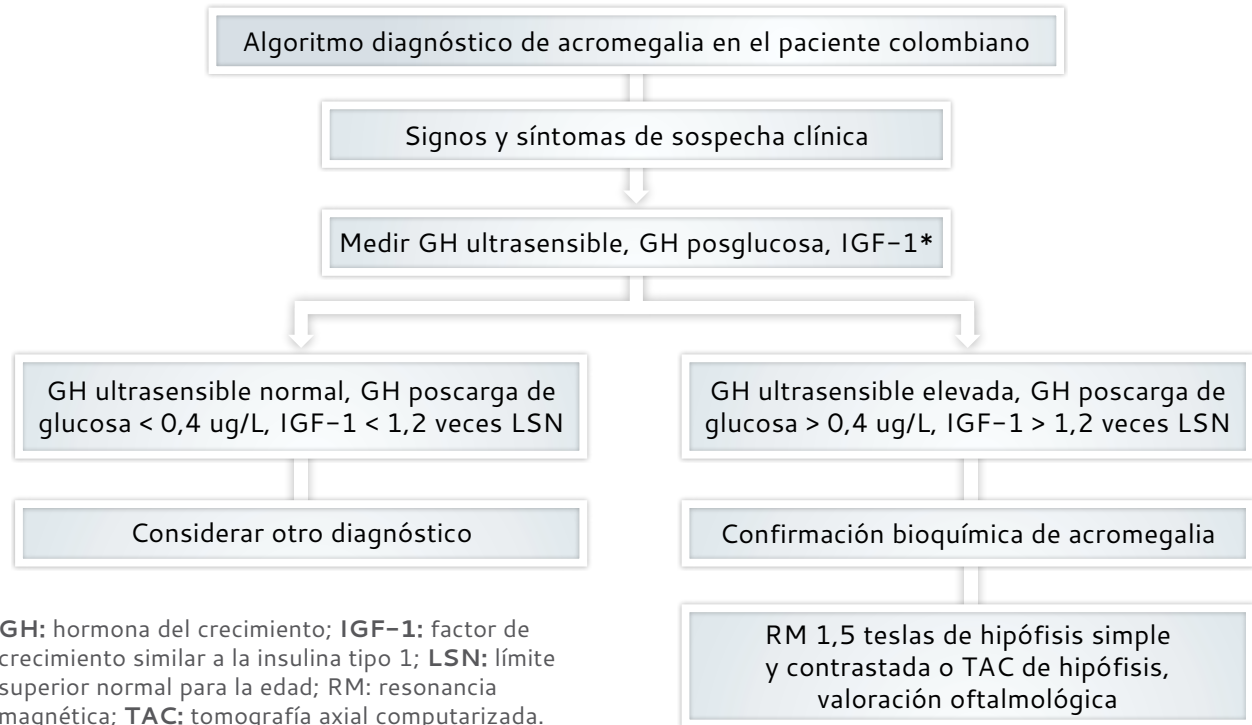


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de acromegalia en el paciente colombiano

Fuente: elaboración propia.

Para el tratamiento mediante terapia quirúrgica

14. Según consenso, la cirugía hipofisaria transesfenoidal realizada por un neurocirujano experto en el manejo de tumores hipofisarios es el tratamiento primario de elección en pacientes colombianos con acromegalia secundaria a tumores hipofisarios productores de GH.
15. Es aconsejable que en los pacientes con acromegalia secundaria a tumores hipofisarios se incluyan marcadores de inmunohistoquímica como complemento del estudio anatomopatológico.

Para el tratamiento farmacológico y radioterapéutico

16. Los expertos aconsejan el tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina de primera generación en los pacientes colombianos con acromegalia en las siguientes condiciones:
 - Persistencia de la enfermedad luego del tratamiento primario mediante cirugía hipofisaria.
 - Aquellos que no son candidatos a intervención quirúrgica.
 - Pacientes que no desean la cirugía.

- Para mejorar el control de las comorbilidades metabólicas en forma preoperatoria en un periodo de tres a seis meses ante retrasos en el manejo quirúrgico o al no contar con disponibilidad de un neurocirujano experto en cirugía hipofisaria.
17. Entre los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con análogos de somatostatina, los expertos consideran vigilar:
 - Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, flatulencias): estos suelen reducirse después de la primera administración del fármaco.
 - Hiperglucemia (más frecuente con pasireotida).
 - Colelitiasis.
 18. Los expertos recomiendan el tratamiento farmacológico con cabergolina como segunda línea de manejo, prescribiéndola en combinación con análogos de la somatostatina.
 19. A continuación, se presentan los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con cabergolina y que por tanto deben vigilarse:
 - Hipotensión.
 - Cambios comportamentales y de conducta.
 - Se presentó disenso respecto a las valvulopatías cardiacas ya que, aunque es un evento clínico documentado en casos clínicos, es de muy baja frecuencia de presentación (< 1%).
 20. Se propone el tratamiento farmacológico con pegvisomant como segunda línea de manejo, prescribiéndolo en combinación con análogos de la somatostatina. No se recomienda el uso de pegvisomant como monoterapia.
 21. Frente a los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con pegvisomant, los expertos consideran que se deben vigilar los siguientes:
 - Reacciones en el sitio de la aplicación.
 - Elevación de transaminasas de forma transitoria.
 22. En relación con el uso de la radioterapia, es importante considerarla como una opción de tercera línea de tratamiento en los siguientes casos:
 - Cuando hay evidencia de tumor residual o recurrente, después de haber sido intervenido quirúrgicamente para resección tumoral.
 - Cuando existe persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento médico.
 23. Se concuerda entre los expertos que la radiocirugía mediante gamma knife, cyberknife y acelerador lineal tiene como ventajas frente a la radioterapia convencional:
 - Menor frecuencia de efectos secundarios.
 - Menor tiempo de latencia para el control bioquímico de la enfermedad.

Para el seguimiento del paciente

24. El grupo de expertos considera que el paciente colombiano con acromegalia debe tener seguimiento con los médicos especialistas en Endocrinología y en Neurocirugía en los primeros tres meses posteriores a la intervención quirúrgica primaria.
25. Se está de acuerdo con que es indispensable realizar un seguimiento del paciente colombiano con acromegalia tratado mediante intervención quirúrgica primaria evaluando los siguientes factores:
 - IGF-1.
 - Niveles plasmáticos de GH basal ultrasensible.
 - Niveles de GH poscarga de glucosa nadir.
 - Resonancia magnética hipofisaria.
 - Examen oftalmológico.

26. Existe acuerdo en que para considerar al paciente controlado de la enfermedad se deben evidenciar los factores presentados a continuación:
- IGF-1 < 1,2 veces el límite superior normal para la edad.
 - GH basal ultrasensible < 1 ug/L.
 - GH poscarga de glucosa nadir < 0,4 ug/L.
 - Resonancia magnética hipofisaria con reducción del tamaño tumoral.
27. Según los expertos, es imprescindible que en el paciente en quien no se logra control de la enfermedad mediante la intervención quirúrgica primaria se inicie manejo farmacológico con análogos del receptor de somatostatina (octreotida, lanreotida).
28. Respecto al manejo de la terapia farmacológica, se advierte que si hay evidencia de respuesta parcial al tratamiento con análogos del receptor de somatostatina, se debe realizar el ajuste del tratamiento farmacológico de la siguiente manera:
- Ajuste gradual de la dosis de octreotida o lanreotida sin sobrepasar la dosis máxima.
 - Si hay respuesta parcial, empleando la dosis máxima efectiva de octreotida o lanreotida, se recomienda considerar las medidas presentadas a continuación:
 - Adicionar cabergolina al tratamiento en casos indicados.
 - Cambiar el tratamiento a pasireotida en casos indicados.
 - Agregar pegvisomant al tratamiento en casos indicados.
29. Los expertos del consenso recomiendan realizar seguimiento para el paciente colombiano con acromegalia en los apartados considerados en la tabla 3.

Tabla 3. Seguimiento mediante pruebas diagnósticas en el paciente colombiano con acromegalia

Pruebas recomendadas
Tamizaje de cáncer
Cáncer de colon
Cáncer de tiroides
Estudios de laboratorio e imagenológicos
EKG
Monitoreo continuo de la presión arterial (24 horas) para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial
Ecocardiografía
Polisomnografía
HbA1c
Densitometría ósea según los criterios de la OMS
Ecografía de tiroides
Colonoscopia
Notas aclaratorias: EKG: electrocardiograma; HbA1c: hemoglobina glicada.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La acromegalia es una patología que por su baja frecuencia de aparición en la población general se diagnostica habitualmente cuando ya se han presentado diversas alteraciones en los diferentes sistemas orgánicos, característicamente afectados por la patología (1). En los pacientes colombianos, esta situación puede relacionarse con limitaciones en tiempos para acceder desde el sistema de salud local a servicios como las consultas médicas con los especialistas en Endocrinología y Neurocirugía; las pruebas diagnósticas y las medidas terapéuticas requeridas según cada caso; sin embargo, esta situación no es generalizable a todos los pacientes y también dependerá de factores como la región de donde procede o la afiliación que tiene al sistema de salud.

La evidencia científica sobre esta patología en apartados como la historia natural de la enfermedad, el diagnóstico, las alternativas terapéuticas y la respuesta a estos tratamientos se está actualizando constantemente. El diagnóstico oportuno de la enfermedad requiere de un alto índice de sospecha clínica de esta patología y los pacientes requieren ser derivados a un centro de al menos tercer nivel de complejidad de atención en donde puedan ser evaluados por un equipo de expertos multidisciplinario con experiencia en la enfermedad y donde existan las herramientas paraclínicas para determinar con la mayor precisión el diagnóstico (2), ya que las demoras empeoran el pronóstico del paciente. De acuerdo con esto, las recomendaciones acerca de las manifestaciones clínicas que llevan a la sospecha de la enfermedad y los hallazgos en los paraclínicos se realizan de acuerdo con lo evidenciado en los pacientes observados por otros autores en el contexto local y regional (1, 2, 8).

Como lo ha expuesto este consenso, ante la sospecha clínica de la enfermedad es necesario realizar pruebas bioquímicas para establecer el diagnóstico probable de la enfermedad, por ejemplo, la determinación del IGF-1 es un estudio de escrutinio adecuado para el estudio de acromegalia debido a que sus niveles varían poco durante el día.

Si bien hay estudios donde se ha mencionado que la medición basal de la hormona del crecimiento no es de utilidad para el diagnóstico

de acromegalia debido a su pulsatilidad (9), este consenso considera importante y recomienda la determinación de la GH basal al diagnóstico, debido a que la evidencia actual indica que tiene valor para el pronóstico de la patología. La determinación poscarga de glucosa de la GH es el estudio dinámico diagnóstico más específico para la enfermedad y el consenso recomienda corroborar el diagnóstico de acromegalia midiéndolo en pacientes con un IGF-1 elevado.

En cuanto al tratamiento: el consenso es claro en cuanto a que la cirugía hipofisaria es la primera medida terapéutica para tener en cuenta, tal como lo indica la evidencia científica (10), sin embargo, se debe tener en cuenta que la remisión de la enfermedad posterior a la intervención puede variar en cada paciente.

Sobre el tratamiento farmacológico se debe destacar que el consenso recomienda considerarlo como terapia en enfermedad persistente después del tratamiento quirúrgico y como primera línea de tratamiento en pacientes que no son candidatos a cirugía, además de aquellos pacientes que no desean tratamiento quirúrgico; su uso ha demostrado ser efectivo en el control de la enfermedad (11).

Como se ha discutido por este grupo de expertos, las alternativas terapéuticas para el manejo de la acromegalia deben considerar como primera alternativa a los análogos de la somatostatina, los cuales han demostrado ser efectivos y seguros en el tratamiento a largo término, como también se ha recomendado en otro consenso de expertos (12). El uso de fármacos como la cabergolina podría constituir una alternativa en casos específicos de la enfermedad, como por ejemplo, pacientes con adenomas que también sean secretores de prolactina; no obstante, este consenso, a la luz de la evidencia científica que, a partir de un metaanálisis del 2011 (13) donde este agonista dopaminérgico ha resultado ser más eficaz en el control de la enfermedad cuando se ha combinado con análogos de somatostatina, recomienda su uso en combinación con este. Finalmente en este apartado, respecto al uso de pegvisomant, este fármaco ha demostrado ser efectivo reduciendo los niveles de IGF-1 en pacientes con acromegalia

refractaria a las terapias estándar (14). Como se expuso: este consenso recomienda su uso como segunda línea en casos específicos y combinado con un análogo de somatostatina. Vale resaltar que aún no existe una amplia experiencia de uso de este fármaco a nivel nacional.

Los objetivos de tratamiento en el manejo de la acromegalia están dirigidos a la disminución de la morbilidad asociada a la progresión de la enfermedad y, además, a mejorar la calidad de vida del paciente (13). Este tratamiento debe ser efectivo, por lo que debe lograr el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral; también debe ser un tratamiento seguro para limitar la posibilidad de presentar eventos adversos y, por último, no se debe olvidar que deberá ser un manejo costo-efectivo y adaptado a las posibilidades sociales y económicas del paciente.

En Colombia, actualmente se encuentran disponibles todas las alternativas de tratamiento que han demostrado ser efectivas para el manejo del paciente con acromegalia. En las diferentes regiones del país existen profesionales y centros con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, sin embargo, la correcta identificación del diagnóstico y la individualización del paciente para decidir la mejor opción de tratamiento para cada caso indicado parte desde la atención primaria con la detección de un paciente con una alta sospecha de la enfermedad que, posteriormente, sea confirmada por un experto y que evite retrasos en el diagnóstico, lo cual puede derivar, como se mencionó previamente, a que se identifique el paciente con acromegalia cuando ya existen complicaciones sistémicas de la enfermedad y se limiten las posibilidades tanto de control como de cura de la enfermedad.

El seguimiento realizado al paciente también resulta de gran importancia en el desarrollo de una evolución clínica favorable de la enfermedad, la cual debe enfocarse en lograr las metas terapéuticas definidas como control de la enfermedad (2, 13), realizar los ajustes del tratamiento que sean requeridos para mantener al paciente en estas metas y, además, diagnosticar de forma oportuna las comorbilidades sistémicas que podrían aparecer durante el curso clínico de la acromegalia.

El diagnóstico tardío de la acromegalia y los resultados no alentadores en su tratamiento plantean la necesidad de adoptar una conducta más activa, destinada a realizar una sospecha clínica temprana para así detectar la enfermedad en la fase de microadenoma y, por consiguiente, ofrecer un tratamiento más oportuno.

En última instancia, resulta vital que en Colombia se diseñe e implemente el registro nacional de acromegalia para tener un mejor conocimiento y data de los pacientes de todas las regiones del país que padecen acromegalia. Así, se puede conocer con mayor precisión y exactitud sus características demográficas y clínicas, además de identificar factores pronósticos y también observar la evolución en el tiempo de las diferentes comorbilidades presentadas por este tipo de pacientes (14, 15). Esto permitirá tener una mejor caracterización de la población en Colombia que tiene este diagnóstico y facilitará que se haga un mayor número de investigaciones en torno a esta enfermedad, lo que ayudará al desarrollo de estrategias para fortalecer los conocimientos acerca del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la acromegalia, promoviendo así campañas de educación continuada a los médicos de atención primaria, médicos especialistas y, en general, a los profesionales de la salud que realicen cualquier clase de intervención hacia este grupo de pacientes para capacitarlos en los conocimientos básicos de esta patología.

Conclusión

La acromegalia es una patología cuya historia natural es insidiosa y requiere un adecuado conocimiento por parte de los médicos (desde la atención primaria hasta el especialista) sobre el correcto abordaje de este grupo de pacientes, lo que involucra un correcto diagnóstico a partir de la sospecha clínica y una individualización de cada caso para elegir la mejor opción terapéutica disponible, realizando un seguimiento adecuado para establecer metas de tratamiento que permitan el control de la enfermedad, así como ejecutar las evaluaciones clínica y paraclínica que faciliten la detección de las comorbilidades que puedan aparecer a lo largo del tiempo de evolución de la enfermedad.

En la actualidad, se viene presentando una actualización acerca de la historia natural de la acromegalia, sus manifestaciones clínicas y la respuesta a las diferentes alternativas de tratamiento disponibles y a las complicaciones derivadas de la enfermedad. Es trascendental continuar desarrollando estudios específicos en nuestro país para mejorar la comprensión del comportamiento y las características de la enfermedad en nuestra población. El diagnóstico de la acromegalia de forma oportuna requiere de un alto índice de sospecha y los pacientes deben ser referidos de forma temprana a un tercer nivel de atención, donde el tratamiento debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia en la enfermedad. Aunque este manejo debe adaptarse a las posibilidades sociales y económicas de cada región, se deben brindar a los pacientes las modalidades terapéuticas disponibles, según sus indicaciones específicas, de forma oportuna.

Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento en torno a esta enfermedad en el panorama nacional, ya que el primer contacto del paciente con el sistema de salud se hace a través de la atención primaria y es la razón por la cual este primer consenso colombiano de acromegalia busca orientar tanto a médicos generales como a diferentes especialistas para lograr una intervención adecuada hacia el paciente con acromegalia, logrando así mejorar la calidad de vida de esta población de pacientes.

Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo del consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. El diseño del estudio, la recopilación, el análisis de los datos y la realización del manuscrito fue elaborado con la cooperación recibida por Nelson Guerra Rodríguez, médico farmacólogo clínico y epidemiólogo.

Conflictos de interés

Los participantes de este consenso recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

- [1] Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José Reporte de serie de casos 1990-2007. *Acta Medica Colomb.* 35(2):48-52. <https://doi.org/10.36104/amc.2010.1568>
- [2] Abreu-Rosario C, Cadena-Obando D, Vergara-López A, Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Portocarrero-Ortiz L, Gómez Romero P, *et al.* Tercer Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2021 ag. 11;8(91):5991. <https://doi.org/10.24875/RME.M21000007>
- [3] Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Review of current and emerging treatment options in acromegaly. *Neth J Med.* 2015 oct.;73(8):362-7.
- [4] Flaseriu M, Biller BM, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, *et al.* A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021 febr.;24(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
- [5] Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- [6] Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, *et al.* The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad Med.* 2017 oct.;92(10):1491-8. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001812>
- [7] Jamieson S. Likert scales: how to (ab) use them. *Med Educ.* 2004 dic.;38(12):1217-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.02012.x>
- [8] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, *et al.* Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016 ag.;19(4):448-57. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>

- [9] Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.150631>
- [10] Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3411-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5111>
- [11] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, *et al.* Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
- [12] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, *et al.* A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 sept.;14(9):552-61. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
- [13] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
- [14] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag. 14;63(4):320-7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [15] Bolanowski M, Zgliczyński W, Sowiński J, Bałdys-Waligórska A, Bednarek-Tupikowska G, Witek P, *et al.* Therapeutic effect of presurgical treatment with longacting octreotide (Sandostatin® LAR®) in patients with acromegaly. *Endokrynol Pol.* 2020;71(4):285-91. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0050>
- [16] Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020 oct.;23(5):582-94. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x>
- [17] Aydin S, Ozoner B, Sahin S, Alizada O, Comunoglu N, Oz B, *et al.* A follow-up study on outcomes of endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 nov.;198:106201. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106201>
- [18] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021 oct.;60-1:101425. <https://doi.org/10.1016/j.jghir.2021.101425>
- [19] Galvis-Franco W, Franco H, Abreu-Lomba A, Velez-Alvarez C. Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2019;27(2):98-107. <https://doi.org/10.29176/2590843X.982>
- [20] Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, *et al.* Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *RevACE.* 2021 nov. 2;8(1). <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>
- [21] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 my. 1;96(5):1327-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
- [22] Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 febr.;20(1):4-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>

- [23] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 nov.;99(11):3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [24] Toward Optimized Practice (TOP) Endocrine Working Group. Laboratory endocrine testing: acromegaly clinical practice guideline. 2008. <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/acromegaly-guideline.pdf>
- [25] American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly–2011 Update. *Endocrine Practice.* 2011 jul.;17:1–44. <https://doi.org/10.4158/EP17.S4.1>
- [26] Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, *et al.* Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol.* 2020 jun.;182(6):583. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0762>
- [27] Mercado M, Abreu C, Vergara-López A, González-Virla B, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, *et al.* Surgical and Pharmacological Outcomes in Acromegaly: Real-Life Data From the Mexican Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 dic. 1;105(12):e4567–76. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa664>
- [28] Oldfield EH, Jane JA, Thorner MO, Pledger CL, Sheehan JP, Vance ML. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *JNS.* 2016 nov.;126(6):1959–66. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161123>
- [29] Sims-Williams HP, Rajapaksa K, Sinha S, Radatz M, Walton L, Yianni J, *et al.* Radiosurgery as primary management for acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2019 en.;90(1):114–21. <https://doi.org/10.1111/cen.13870>
- [30] Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJ, *et al.* Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine.* 2018 jun.;60(3):415–22. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1590-8>
- [31] Donegan DM, Iñiguez-Ariza N, Sharma A, Nippoldt T, Young W, Van Gompel J, *et al.* Necessity of Multimodal Treatment of Acromegaly and Outcomes. *Endocr Pract.* 2018 jul.;24(7):668–76. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0040>
- [32] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag. 14;63(4):320–7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [33] Apaydin T, Ozkaya HM, Keskin FE, Haliloglu OA, Karababa K, Erdem S, *et al.* Daily life reflections of acromegaly guidelines. *J Endocrinol Invest.* 2017 mzo.;40(3):323–30. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0567-9>
- [34] Boguszewski CL, Huayllas MK, Vilar L, Naves LA, Ribeiro-Oliveira A, Soares BS, *et al.* Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 jul. 11;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-39970000000159>
- [35] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-López A, Vidrio-Velázquez M, Uribe-Díaz AM, García-Domínguez A, Reza-Albarrán AA, *et al.* The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 nov. 1;101(11):3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>
- [36] Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Endocr J.* 2017;64(11):1073–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0261>

- [37] Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurg.* 2019 mzo.;84(3):717-25. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy178>
- [38] Colao A, Zgliczyński W, Komorowski J, Kos-Kudła B, Tabarin A, Kerlan V, *et al.* Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):305-12. <https://doi.org/10.5603/EPa2019.0023>
- [39] Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJ, Dallenga AH, Haitsma IK, Janssen JA, *et al.* Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol.* 2018 nov.;179(5):269-77. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0353>
- [40] Mallea-Gil S, Danilowicz K, Bruera D, Battistone M, Campero A, Chervin AB, *et al.* Guía de recomendaciones para el diagnóstico clínico, bioquímico y por imágenes de la acromegalia. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) - 2017. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2018;55(2):100-8.
- [41] Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health.* 2018 jul.;21(7):874-80. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.014>
- [42] Maione L, García C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, *et al.* No Evidence of a Detrimental Effect of Cabergoline Therapy on Cardiac Valves in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 sept. 1;97(9):E1714-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1833>



Boehringer
Ingelheim

Jardiance®
(empagliflozina)



Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)



Trayenta®

(linagliptina) 5 mg comprimidos

Trayenta® Duo

(linagliptina/metformina HCL)



Glyxambi®
(empagliflozina/
linagliptina)



Trayenta Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPATIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Trayenta®



INFORMACIÓN PRESCRIPATIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Jardiance Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPATIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPATIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Glyxambi®



INFORMACIÓN PRESCRIPATIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual. Este material podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante. Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+601) 319 91 00, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-102805.

LA INSULINA GLARGINA CONTINUA EVOLUCIONANDO

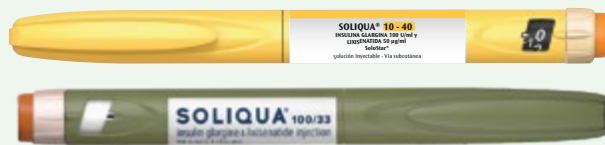
SOLLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



PARA PACIENTES NO CONTROLADOS CON INSULINA BASAL

ELIJA SOLLIQUA® POR SU PODER DE ALCANZAR LA META^{1,2}

- // SOLLIQUA® redujo la HbA1c en promedio 1,1% en el grupo total y 2,4% en el subgrupo de HbA1c >9% al inicio (post-hoc)^{1,2}
- // Con SOLLIQUA® 55% de los pacientes lograron la meta¹
- // Seguridad cardiovascular establecida^{3,4}

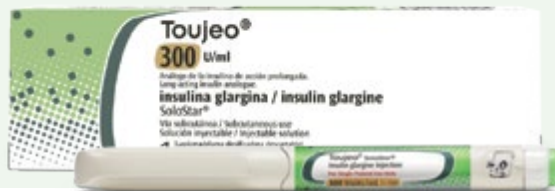


INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

AYUDANDO A SUS PACIENTES A ENCONTRAR
EL EQUILIBRIO PERFECTO^{5,6}

Toujeo®
insulina glargina 300U/mL

Ahora para pacientes con diabetes mellitus desde los **6 años** de edad⁵



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

SANOFI

REFERENCIAS:

1. Aroda VR, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39(11):1972-1980. 2. Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care Aug 2016, dc160917; DOI: 10.2337/dc16-0917. 3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais G, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28. 4. Pfeffer MA, M.O., Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. 5. Información para Prescribir de Toujeo® (En Colombia: Acta No. 05 de 2020, segunda parte Numeral 3.4.2.3, de la comisión revisora de medicamentos del INVIMA). 6. Danne T, et al. Diabetes Care. 2020;43:1512-1519. Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Sanofi sólo recomienda sus productos para las indicaciones aprobadas para el producto por la Autoridad Regulatoria e incluida en la información de prescripción. Para mayor información comunicarse con el departamento médico de: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Tel: 621 4400 - Fax: 744 4237. MAT-CO-2102247 - 06/21.